Lund Medical Library

STUDIEN ÜBER DIE BLUTZUCKERREGULATION BEI EPINEPHREKTOMIERTEN TIEREN

AKADEMISCHE ABHANDLUNG

VON

CARL GUSTAF SUNDBERG

Uppsala

STOCKHOLM 1925
ISAAC MARCUS' BOKTRYCKERI-AKTIEBOLAG

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT ZU UPSALA

STUDIEN ÜBER DIE BLUTZUCKERREGULATION BEI EPINEPHREKTOMIERTEN TIEREN

AKADEMISCHE ABHANDLUNG

WELCHE MIT GENEHMIGUNG
DER WEITERFAHRENEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
IN UPSALA

ZUR ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
IM HÖRSAAL DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES
AM 27. MAI 1925 VORMITTAGS UM 10 UHR

ÖFFENTLICH VERTEIDIGT WIRD

VON

CARL GUSTAF SUNDBERG
MED. LIC., GÄSTR.-HÄLS. NAT.

STOCKHOLM 1925
ISAAC MARCUS' BOKTRYCKERI-AKTIEBOLAG

Till

MIN HUSTRU

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/studienuberdiebl0000carl

Vorwort

Die vorliegenden Untersuchungen wurden teils am Physiologischen Institute der Universität Upsala, teils am Epidemiekrankenhaus in Upsala ausgeführt, wobei mir die einschlägigen Apparate des erstgenannten Institutes zur Verfügung standen. Für die Arbeit genoss ich finanzielle Unterstützung von seiten der Medizinischen Fakultät und aus dem Regnellschen Fond, welchen ich hiermit meinen ergebenen Dank ausspreche.

Für das weitgehende Entgegenkommen, das ich während der gesamten Dauer der Arbeit vom Vorstand des Physiologischen Institutes, Professor Gustaf Göthlin, genossen habe, ebenso für all die Hilfe welche er mir in vielen Beziehungen hat zukommen lassen, will ich hier meine besondere Dankschuldigkeit zum Ausdruck bringen. Mit grosser Dankbarkeit erinnere ich mich der Bereitwilligkeit, mit der mir der verstorbene Chefarzt, Doktor K. G. Tingvall, Arbeitsmöglichkeiten im Epidemiekrankenhause bereitete.

Ich wünsche auch Professor E. Louis Backman, der mich in dieses Forschungsgebiet einführte und mir auch während meiner Arbeit aus seiner reichen Erfahrung viele wertvolle Fingerzeige gab, meinen ergebensten Dank auszusprechen. In grosser Dankesschuld stehe ich auch zu Professor J. Aug. Hammar, Fil. lic. Hugo Andersson, Dozent Hilding Faxén und Dozent John Naeslund für auf verschiedenen Gebieten erteilte Auskünfte. Kandidat Björn Köhler danke ich für wertvolle Assistenz und Fräulein Ebba Westfelt für ihre technische Hilfe. Doktor E. Krapf bin ich für die sorgfältige Übersetzung ins Deutsche sehr verbunden.

Schliesslich will ich auch meine herzliche Dankbarkeit meiner Frau bezeugen, die mir während der gesamten Arbeit eine untentbehrliche Hilfe war.

Upsala, im Mai 1925

Carl Gustaf Sundberg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung ... 3

I. Die Symptomatologie des Nebennierenausfalles mit besonderer Rücksicht auf den Kohlehydratstoffwechsel ... 4

II. Allgemeine Versuchsmethodik ... 12
Versuchstiere ... 12
Operationsmethode ... 12
Blutzuckerbestimmung ... 14
Urinanalyse ... 16
Obduktion ... 16
Anatomische Untersuchungen an den transplantierten Nebennieren ... 17

III. Über die Folgen der Eingriffe an den Nebennieren ... 21
1. Allgemeine Symptomatologie des Nebennierenausfalles ... 21
2. Die funktionelle Bedeutung der Transplantate ... 29
3. Der Blutzucker ... 31

IV. Der Blutzucker nach peroraler Zuckerzufuhr (Die alimentäre Blutzuckerreaktion) ... 37
1. Methodik ... 37
2. Die alimentäre Blutzuckerreaktion bei normalen Kaninchen ... 40
3. Die alimentäre Blutzuckerreaktion nach Eingriffen an den Nebennieren ... 43
a) unmittelbar nach Nebennierenoperationen ... 43
b) bei die Eingriffe überlebenden Tieren ... 46
c) Versuche mit Lävulosezufuhr ... 53
d) Versuche mit Galaktosezufuhr ... 54
4. Diskussion ... 55

V. Die Blutzuckerreaktion nach subkutaner Adrenalininjektion ... 67

VI. Experimentelle Hypoglykämien ... 70
1. Der Blutzucker bei Muskelarbeit ... 71
2. Die Wirkung des Insulins nach Epinephrektomie ... 82
3. Versuche mit Thyroxin ... 86

Erbegnisse ... 89

Literaturverzeichnis ... 91

Tabelle XXVIII. Angaben über Körpergewicht und Blutzucker der wichtigsten Versuchstiere ... 94

Einleitung

Der Zuckergehalt des Blutes zu einem gewissen Augenblick muss als aus zwei Gruppen von Prozessen resultierend betrachtet werden: Einerseits haben wir ein Einströmen von Zucker (aus der Leber oder vom Darme her) andererseits ein Abströmen zu den verschiedenen Geweben. Da sich der Zuckergehalt im grossen und ganzen konstant verhält, müssen wir annehmen, dass zwischen diesen Prozessen im allgemeinen ein Gleichgewicht besteht. Gewiss ist dieses Gleichgewicht labil. Die Vermehrung der Zuströmung hat oft ein Erhöhung des Zuckerspiegels zur Folge; ein vermehrtes Abströmen kann ein Sinken des Niveaus veranlassen. Innerhalb gewisser Grenzen kann sich jedoch die eine Gruppe genannter Prozesse verändern, ohne dass der Zuckergehalt des Blutes eine Veränderung erfährt, was zeigt, dass die entgegengesetzte Gruppe rasch das Gleichgewicht wiederherstellt. Man muss somit einen Mechanismus zur Regulation des Blutzuckerniveaus voraussetzen. Zweifellos gehören diesem endokrine Faktoren, vor allem das Pankreas an. Neben diesem Organ sind es die Nebennieren, welche in erster Linie unser Interesse erwecken. Zwei Tatsachen weisen auf die Bedeutung dieser Drüsen hin: Die Hypoglykämie, die zu deren Ausfallserscheinungen gehört und die Hyperglykämie welche durch Zufuhr von Nebennierenextrakt hervorgerufen wird. Die erstere wartet noch auf eine zufriedenstellende Erklärung. Die letztere wurde als Grund für die Erklärung einer Reihe von Blutzuckersteigerungen gelegt, welche beim normalen Organismus unter dem Einflusse gewisser Reize auftreten. Eine von vielen verfochtene Ansicht ist, dass diese Steigerungen ein Gegenstück zu der durch Extrakt- bezw. Adrenalininjektion hervorgerufenen Hyperglykämie sind, indem diese Reize in erster Hand die Adrenalinabsonderung von seiten der Nebennieren steigern. Diese Frage ist noch unter Diskussion. Einige Nebenbefunde bei meinen eigenen Untersuchungen veranlassen mich, später näher darauf zurückzukommen.

An die eben genannte Frage schliesst sich die folgende an: Wenn die Mehrproduktion von Zucker, welche sich in einer Blutzuckersteigerung ausdrückt, als unmittelbare Ursache eine Mehrabsonderung von Adrenalin hat, ist da nicht schon das normale Blutzuckerniveau bei Zuständen, wo die Zukkerabströmung vom Blute gesteigert sein muss, von einer vermehrten Adrenalinabsonderung abhängig? Und können nicht die Senkungen, welche bei anderen derartigen Gelegenheiten beim normalen Organismus auftreten, leichter zum Vorschein kommen, wenn man die Adrenalinabsonderung unmöglich macht. Zur Zeit wo ich mit den diesbezüglichen Versuchen begann, lagen noch keine Untersuchungen darüber vor. Die Insulinforschung hat jedoch das Interesse einiger Forscher auf diese Frage gerichtet. Einige Beobachtungen bezüglich der Wirkung des Adrenalins auf epinephrektomierte Tiere sind in die Arbeit miteinbezogen, da sie m. E. für gewisse Schlussfolgerungen in diesem Kapitel von Bedeutung sind.

Eine dritte zur Überprüfung hier aufgenommene Frage ist die Bedeutung der Nebennieren für die exogene Blutzuckerregulation, d. h. für die Fähigkeit, das normale Blutzuckerniveau wiederherzustellen,

nachdem es durch reichliche Einströmung vom Darme her gestört wurde. Hier ist es vor allem das Pankreas, dem die dominierende Rolle zukommt. Besonders aus klinischen Untersuchungen scheint jedoch hervorzugehen, dass auch andere endokrine Organe einen gewissen Einfluss ausüben können. Über die Bedeutung der Nebennieren lag jedoch nur eine experimentelle Untersuchung von geringem Umfange vor.

Nur bezüglich der exogenen Blutzuckerregulation habe ich einige Untersuchungen an solchen Tieren, welche akute Ausfallserscheinungen darboten, durchgeführt. Im übrigen wurden nur solchen Tiere, die Epinephrektomie überlebten, herangezogen. In der Absicht, die Mortalität nach dem Eingriffe herabzusetzen, nahm ich in der Mehrzahl der Fälle Transplantation von Nebennierenrinde vor. Da es sich zeigte, dass das letztere Vorgehen oft mit Erfolg durchgeführt werden konnte, ermöglichte dies, gewisse Beobachtungen an solchen Tieren anzustellen, die ihres gesamten Markes beraubt waren, wohl aber einen Teil ihrer Rinde behalten hatten.

I. Die Symptomatologie des Nebennierenausfalles mit besonderer Rücksicht auf den Kohlehydratstoffwechsel

(Literaturübersicht)

Eine auch mit der besten Technik ausgeführte Totalepinephrektomie (zu welcher es notwendig ist, dass der Eingriff in zwei Sitzungen mit ungefähr zwei Wochen Intervall ausgeführt wird) hat bei den meisten Tierarten den Tod innerhalb der nächsten Tage (1—6 Tage) zur Folge. Nach Abklingen der Nachwirkungen der Operation (welche sich im grossen und ganzen nicht wesentlich von irgend einem gleich grossen Eingriff unterscheiden) ist an dem Tiere nichts Abnormes gegenüber einem anderen gesunden normalen Tiere zu bemerken. Auf dieses Latenzstadium, welches von einigen Stunden bis zu 4—5 Tagen, ausnahmsweise auch länger dauert, folgt eine Periode, während welcher das Tier mehr in die Augen fallende Störungen aufweist, welches Stadium in der Zeit von wenigen Stunden bis zu 1—2 Tagen zum Tode führt. Von den während dieses Stadiums beobachteten Störungen sind folgende die wichtigsten: Das Tier zeigt zunehmende Muskelschwäche, ist schliesslich nicht mehr im Stande seine normale Haltung einzunehmen, sondern ruht schlaff auf der Unterlage. Agonal treten oft tonische Krämpfe auf. Die Respiration zeigt veränderte Frequenz, wird schliesslich arythmisch und hört oft vor der Herztätigkeit auf. (Bornstein & Holm fanden in diesem Stadium bei Hunden ein vergrössertes Atmungsvolumen.) Daneben besteht vollständige Anorrhexie, oft kommt auch Diarrhöe dazu. Die Körpertemperatur sinkt fortschreitend, oft bis 5° unter das normale Niveau (Hultgren & Andersson). Dem Sinken der Temperatur kann durch Schutz vor Wärmeverlusten vorgebeugt werden (Gautrelet & Thomas; Freund & Marchand). Der Blutdruck sinkt (Trendelenburg, Elliott; Marshall & Davis). Der Gesamtstoffwechsel, berechnet aus dem respiratorischen Gasaustausch, sinkt; hierin scheinen die Angaben von Marine & Baumann (Kaninchen), Aub & Mitarbeiter und Scott (Katze) sowohl untereinander als auch mit älteren Untersuchungen von Athanasiu und Gradinescu übereinzustimmen. Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sollen später besprochen werden. Die Anzahl der roten Blutkörperchen pro Volumeinheit steigt (bis zur doppelten Anzahl als vor der Operation) ohne Veränderung des Gefrierpunktes des Plasmas (Gradinescu). Die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren für Harnstoff und Krea-

tinin ist herabgesetzt und der Reststickstoff des Blutes steigt (Marshall & Davis).

Die eben aufgezählten Symptome gehören dem Schlusstadium der akuten Nebeniereninsuffizienz an. Während des Latenzstadiums sind die Störungen weniger deutlich. Es wird angegeben, dass die Veränderung im Ausscheidungsvermögen der Nieren (neben dem von Blut-$\overset{+}{\text{U}}$r) unmittelbar nach der Operation auftritt. Anorrhexie und fortschreitender Gewichtsverlust sind die Symptome, welche gewöhnlich als die meist in die Augen fallenden dieser Periode bezeichnet werden. Das schliessliche Sinken des Gesamtumsatzes soll nach Marine & Baumann (beim Kaninchen) und Scott (bei der Katze) bei einer Anzahl Fälle auf eine in dieses Stadium fallende Steigerung folgen. Aub und Mitarbeiter konnten jedoch diese Steigerung bei der Katze nicht feststellen. Mehrere Verfasser geben auch an, dass die Tiere während dieses Stadiums für verschiedenartige Eingriffe besonders empfindlich sind. So finden wir bei Marshall & Davis, dass die Katheterisierung des Versuchstieres (Katze) Konvulsionen auslöste und bald darauf der Tod eintrat. Dale fand in diesem Latenzstadium epinephrektomierter Katzen eine bis auf das 10fache gesteigerte Empfindlichkeit für die blutdrucksenkende Wirkung des Histamines.

Verwendet man nun als Versuchstiere Kaninchen oder noch besser Ratten, zeigt es sich, dass eine beträchtliche Anzahl Individuen den Eingriff überleben. Bei äusserlicher Betrachtung unterscheiden sich diese Tiere oft in keiner Weise von vollkommen normalen. Eingehendere Untersuchungen haben jedoch einige Abweichungen ergeben, von denen die folgenden am wichtigsten sein dürften: Die Tiere ermüden, wenn man sie zu anstrengender Muskelarbeit zwingt, viel schneller als normale. Einige Eingriffe, die bei normalen Tieren Blutzuckersteigerung hervorrufen, haben bei den operierten in dieser Richtung eine geringere Wirkung. Die Tiere sind gegenüber verschiedenen Störungen weniger resistent als normale (diese Symptome sollen später eingehender behandelt werden). Ausserdem finden wir eine Herabsezzung der Resistenz gegenüber verschiedenen Giften (Morphin, Bakterientoxine u. a.). Schliesslich konnten einige Forscher vorübergehende Störungen des Stoffwechsels feststellen: Marine & Baumann fanden bei Kaninchen, Scott bei Katzen (nach partieller Zerstörung der Nebennieren) gleich nach überstandener Operation eine bis wenige Wochen anhaltende Steigerung des Stoffwechsels, gleichzeitig gesteigerte Fresslust, Diarrhöe und Verbesserung des Haarwuchses. In beiden Untersuchungen setzten die Verfasser diese Symptome mit einer gesteigerten Funktion der Thyreoidea in Verbindung. Nach Marine & Baumann bleiben diese Symptome aus, wenn man vor der Epinephrektomie eine gründliche Thyrektomie ausgeführt hat.

Es ist bisher nicht gelungen, im Tierexperiment eine chronische Nebenniereninsuffizienz, welche dem Krankheitsbilde des in der menschlichen Pathologie bekannten Symptomenkomplex von Morbus Addisonii entspricht, zu erzeugen. Partielle Extirpationen resultieren gewöhnlich darin, dass die Tiere den Eingriff überleben, ohne — wenigstens unter gewöhnlichen Verhältnissen — irgend welche auffallende Störungen zu zeigen, oder die Tiere sterben unter dem Bilde einer akuten Nebenniereninsuffizienz. Bisweilen war jedoch der Verlauf mehr subakut, falls die Epinephrektomie eine unvollständige war (Hultgren & Andersson), oder die extirpierte Nebenniere reimplantiert wurde (Pende).

Trotz der grossen Einsatzes an Arbeit, ist es bisher noch nicht gelungen, eine zufriedenstellende Erklärung für das Entstehen der meisten durch Epinephrektomie hervorgerufenen Symptome zu finden. Das Problem wird dadurch komplizierter, dass die Nebennieren bei den höheren Wirbeltieren embryogenetisch, morphologisch und in ihrer chemischen Beschaffenheit aus zwei verschiedenen Teilen zusammengesetzt sind, *Mark* und *Rinde,* welche Bestandteile bei den niederen Wirbeltieren auch anatomisch geschieden sind, nämlich in das *Adrenal-* und *Interrenalorgan.* Wahrscheinlich haben diese beiden Komponenten auch verschiedene Aufgaben zu erfüllen.

Manche Verfasser sind der Ansicht, dass es vor allem der Wegfall der Rinde ist, welcher den letalen Ausgang der Totalextirpation der Nebennieren bedingt. Durch Untersuchungen von Biedl, Wheeler & Vincent, Houssay & Lewis u. a. weiss man nämlich, dass Tiere partielle Epinephrektomie überleben können, wenn man das Mark vollständig zerstört, wohl aber eine genügende Menge Rinde belassen hat; dass aber eine darauf folgende Entfernung des Nebennierenrestes den Tod des Tieres verursacht. Dass Kaninchen und Ratten eine Totalextirpation der Nebennieren nicht selten überleben, erklären die meisten Verfasser dadurch, dass diese Tiere oft mit akzessorischen Nebennieren ausgerüstet sind. Diese längs der Vena cava, im Gebiete der Nieren und der Geschlechtsdrüsen angetroffenen Organe bestehen nach Swale Vincent fast immer ausschliesslich aus Rindengewebe (sind somit akzessorische Interrenalorgane). Oft findet man auch bei überlebenden Kaninchen derartige Organe. Doch liegt auch eine Anzahl Angaben vor, dass man bei überlebenden Exemplaren oft vergebens nach derartigen Gebilden gesucht hat (Hultgren & Andersson z. B. berichten von zwei, Marine & Baumann von einem derartigen Fall.)

Wie geartet nun die Rindenfunktion, deren Wegfall die bekannten Symptome verursacht, ist, wissen wir bisher nicht. Von den der Rinde zugeschriebenen Funktionen, die hier vor allem in Betracht kommt, müssen wir wohl am ehesten an deren eventuelle Wirkung auf den Lipoidstoffwechsel denken (Schafer). Veränderungen bei den Rindenlipoiden nach Muskeltätigkeit haben sowohl Elliot & Tuckett und Mulon als auch Laignel-Lavastine beobachtet. Marine & Baumann kamen auf Grund der obgenannten Versuche zu der Auffassung, dass die Nebenniere »kontrollierend» (hemmend) auf das stoffwechselsteigernde Hormon der Thyreoidea wirkt. Eine alte Hypothese ist, dass es die Aufgabe der Nebennieren sei, gewisse beim Stoffwechsel gebildete Produkte, deren Anhäufung im Blute eine toxische Wirkung verursachen kann, unschädlich zu machen. Besonders in der älteren Literatur finden wir eine Reihe von Versuchen angeführt, welche als ein Beweis einer bei epinephrektomierten Tieren bestehenden Intoxikation angesehen werden (Brown-Séquard, Abelous, Langlois, u. a. Gleichartige Resultate erhielten auch Loewy & Gettwert, während Kellaway diese Befunde nicht bekräftigen konnte.)

Dass die Nebennieren Adrenalin ins Blut absondern, kann man wohl als feststehend ansehen. Diesen Stoff kann man wohl im Mark aber nicht in der Rinde nachweisen. Man hat somit guten Grund, anzunehmen, dass das Adrenalin im Mark produziert, oder zumindest fertiggebildet wird. Mit Sicherheit ist es nur bei gewissen Zuständen — wie Muskelarbeit, Affekt, unter dem Einfluss gewisser Gifte — gelungen, die Adrenalinabsonderung festzustellen. Ob diese, wenn solche Einflüsse nicht in Betracht kommen (Ruhezustand), auch stattfindet, ist nicht entschieden. Nach Trendelenburg geschieht sie jedenfalls nur in solchen Mengen, die keinen Einfluss auf den Blutzucker und Blutdruck haben. Es wäre somit nicht sicher, ob das Adrenalin zur Aufrechterhaltung eines gewissen Tonus beim Sympathikus überhaupt notwendig ist (Gefässtonus, Zuckertonus, u. s. w.), zu welcher Annahme man früher geneigt war. Wohl sind die manifesten Insuffizienzsymptome den nach Adrenalininjektionen erhaltenen in vieler Hinsicht entgegengesetzt. Der Versuch, die ersteren Symptome durch den Adrenalinwegfall zu erklären, ist jedoch stichhaltigen Einwendungen begegnet. Zunächst ist wenigstens ein Teil der Veränderungen nicht ausschliesslich für den Nebennierenwegfall typisch: Blutdrucksenkung, Herabsetzung des Stoffwechsels und der Körpertemperatur treten auch bei anderen Krankheiten und Verletzungen in der Agone auf. Ausserdem ist die Adrenalinwirkung, so weit man sie kennt, eine rasch vorübergehende, während die Ausfallssymptome erst nach einem verhältnismässig langen Intervalle auftreten. Gegen den letzten Einwand kann man jedoch anführen, dass die Adrenalinsekretion vielleicht nicht ausschliesslich an das Nebennierenmark, sondern wahrscheinlich auch an das übrige chromaffine Gewebe

gebunden ist. Es wäre denkbar, dass das letztere für längere oder kürzere Zeit allein einen Teil der genannten Funktion übernehmen könnte. Unsere Kenntnisse über diese »akzessorischen Adrenalorgane» sind jedoch allzu mangelhaft um irgend welche sicheren Schlüsse in dieser Frage zuzulassen. Ein Teil der Störungen, vor allem des Kohlehydratstoffwechsels, welche man bei Tieren, die Epinephrektomie überlebt haben, antrifft, dürfte man dem Ausfalle genannter Funktion zuschreiben. Diese Frage soll im Folgenden eingehender behandelt werden.

Über den Kohlehydratumsatz nach Epinephrektomie

Bierry & Malloizel (1908) waren die ersten, welche die Aufmerksamkeit darauf richteten, dass der Blutzucker nach Epinephrektomie sinkt (Hunde). Die Blutproben wurden kurz nach der Operation entnommen (1—3 St.), und die Senkung war eine relativ unbedeutende. 1910 zeigte Porges bei Blutproben, die von gleichbehandelten Hunden kurz vor dem Tode entnommen wurden, ein in manchen Fällen extrem starkes Sinken (0.0057, 0.032 %). Dasselbe wurde später beim Kaninchen oft nachgewiesen: Frank & Isaac 1910, Freund & Marchand 1913, Suzuki 1916, Sakaguchi, Hayashi & Katayama 1919, Bornstein & Holm 1923.

Von den hier aufgezählten Untersuchungen sind es vor allem die von Freund & Marchand nebst denen von Sakaguchi, Hayashi & Katayama, welche uns einen näheren Einblick in das Verhalten des Blutzuckers nach Epinephrektomie, besonders bei Kaninchen, gestattet. In Freund & Marchands Versuchen wurde doppelseitige Epinephrektomie transperitoneal in 1 oder 2 Sitzungen vorgenommen. Da die Tiere fast ausnahmslos sehr bald (gewöhnlich am gleichen Tage) nach erwähntem Eingriffe starben, entschloss man sich bei einer Anzahl Fälle zu partieller Epinephrektomie: die eine Nebenniere wurde vollständig extirpiert, die andere wurde teilweise mit dem Thermokauter zerstört, wobei man bei einigen Versuchen danach trachtete, das Mark vollständig ausser Funktion zu setzen. Die auf diese Art behandelten Tiere zeigten teilweise die manifesten Ausfallssymptome erst nach einigen Tagen. Der Blutzucker war während der Zeit gleich nach der letzten Operation gesteigert. Die Verfasser vergleichen diese Hyperglykämie mit der, die nach anderen operativen Eingriffen (Narkose, Laparatomie) auftritt, welche Nishi schon früher beobachtet hatte. Sie bemerken hierbei, dass man eine solche Hyperglykämie auch bei nebennierenlosen Tieren erhält. Solange die Tiere in weiterer Folge keine anderen Störungen zeigten, war auch der Blutzucker normal. Im letzten Stadium, welches durch zunehmende Muskelschwäche (zu vergleichen mit Myasthenie), profuse Diarrhöen und fortschreitenden Temperaturabfall charakterisiert ist, sank der Blutzucker — nicht immer ganz gleichlaufend mit den übrigen Symptomen — und erreichte manchesmal extrem niedrige Werte — bis zu 0.01 %. So niedrige Werte traten besonders bei Tieren, welche die Eingriffe relativ lange überlebten, auf, während solche, die kurz nach der Operation starben, in der Agone oft keine ausgeprochene Hypoglykämie aufwiesen, was die Feststellung von normalen Blutzuckerwerten bei den Versuchen von Nishi und Kahn & Starkenstein erklärt. Bei einem Falle, wo man bei der ersten Operation die eine Nebenniere entfernt und gleichzeitig den Versuch gemacht hatte, das Mark der anderen Nebenniere zu zerstören (von mikroskopischer Kontrolle wird jedoch nicht gesprochen), wurde bei einer zweiten Operation der zurückgelassene Nebennierenrest entfernt. Das Tier zeigte nach dem letzten Eingriffe vorübergehende Mattigkeit und Diarrhöe, die Temperatur war normal, aber der Blutzucker bis 0.04 % gesunken (9 St. post op.) Am darauffolgenden Tage war der Blutzucker normal, 0.10 %, und vom dritten Tage an zeigte das Tier keinerlei Störungen. Es wurde nach einem Monat getötet, wo man bei der Obduktion akzessorische Nebennieren, nur aus Rinde bestehend, antraf.

Sakaguchi, Hayashi & Katayama machten mit Dorsalschnitt Nebennierenoperationen in zwei Sitzungen. Die Kaninchen

lebten nach diesem Eingriff in der Regel 2—5 Tage, in vereinzelten Fällen auch länger. Blutzuckerbestimmungen nach Bang (Mikromethode, Totalblut) ermöglichten Beobachtungen in kürzerer Folge als bei der letztgenannten Untersuchung. Die Resultate stimmen mit denen von Freund & Marchand überein (ausgesprochene Hypoglykämie nur agonal). Eine vorübergehende leichte Blutzuckersenkung, welche am Tage nach Extirpation der zweiten Nebenniere beobachtet wurde, betrachten die Verfasser als für diesen Eingriff nicht spezifisch, da sie dieselbe auch nach anderen Operationen beobachtet hatten. Bei Tieren, die den Eingriff längere Zeit überlebten, (zwei lebten 5 bezw. 6 Monate), zeigte der Blutzucker von Tag zu Tag kleinere Schwankungen, doch innerhalb der gleichen Grenzen wie bei normalen Tieren oder bei demselben Tiere vor der Operation. Normalen Blutzucker hatte auch Stewart & Rogoff (Kaninchen) und Kuriyama (Ratten) bei überlebenden Tieren gefunden. Catan, Houssay & Mazzoccos Angaben über erhöhten Blutzuckerwert bei solchen überlebenden Kaninchen gründen sich auf eine Untersuchung bestehend aus nur 2 Fällen (Mittelwert 0.19 % gegenüber 0.16 % bei 6 normalen Kaninchen).

Bezüglich der Glykogensynthese nach Epinephrektomie liegen folgende Untersuchungen vor:

Porges fand gesenkten Glykogengehalt in der Leber (0.1 %) eines Hundes, der 4 $^1/_2$ Stunden nach der Epinephrektomie getötet wurde, dagegegen innerhalb normaler Grenzen liegenden (0.5 %) im m. gastrocnemius. Schwartz machte Untersuchungen an Ratten, nach doppelseitiger Epinephrektomie in zwei Sitzungen (transperitoneal). Bei 5 Tieren, welche 3—36 Tage nach der letzten Operation untersucht wurden, stellte sich die Leber als glykogenfrei heraus. 3 epinephrektomierte Tiere, die 24 Stunden nach Zufuhr von 0.1 g Traubenzucker per os getötet wurden, zeigten einen Glykogengehalt von 1.58—4.1 % in der Leber, während Tiere, die Lävulose, Stärke oder Aminosäuren (Alanin, asparaginsaures Natron) erhalten hatten, glykogenfrei waren. Bei normalen Ratten, die mit Stärke gefüttert waren, trat im Urin eine Menge reduzierender Substanz, entsprechend 0.2—0.4 % Traubenzucker auf; nach Epinephrektomie war diese mellituria ex amylo bis 2.5—5 % gesteigert. Auch Kahn & Starkenstein kamen zu dem Resultat, dass das Leberglykogen und auch das Muskelglykogen bei Ratten bis auf Spuren nach Epinephrektomie verschwand. Bemerkenswert ist, dass deren Versuchstiere nur selten länger als 3 Wochen nach Durchführung der Epinephrektomie lebten. Zwei Kaninchen, die doppelseitige Epinephrektomie nahezu ein Jahr überlebten, zeigten bei der Tötung normale Glykogenmenge in der Leber (4.5 g bezw. 4.6 g); bei dem einen war der Zuckerstich mit negativem Resultat ausgeführt worden (keine Glykosurie). Ein 8 Stunden nach Epinephrektomie getöteter Hund (er befand sich noch "verhältnismässig wohl", Blutzucker 0.0856 %) hatte einen mit "sehr niedrig" bezeichneten Leberglykogengehalt (1.53 %). Stewart & Rogoff fanden bei Kaninchen, welche Totalextirpation der Nebennieren überlebt hatten, und $^1/_2$—2 $^1/_2$ Monate nach dem Eingriffe getötet wurden, eine mit dem normaler Tiere vollkommen vergleichbare Glykogenmenge in der Leber. Ebenso verhielt es sich bei überlebenden Ratten, auch wenn sie keine spezielle Nahrung bekamen. Kuriyama verwendete bei seinen Versuchen Ratten, welche jedoch die Operation nicht länger als 7—15 Tage überlebten und während genannter Zeit an Gewicht einbüssten. Trotzdem zeigte sich "a considerable amount of glycogen (in der Leber) if the amount of food taken was of a sufficient quantity». Blutzuckersenkung bestand keine. Catan, Houssay & Mazzocco fanden während der gleich auf doppelseitige Epinephrektomie folgenden Zeit (2—10 Tage) bei Ratten einen etwas herabgesetzten Glykogengehalt in Leber und Muskeln, jedoch nachdem längere Zeit verstrichen war (32—37 Tage), vollkommen normale Werte. Bei doppelseitig operierten sei, wie schon früher erwähnt, auch der Blutzuckergehalt während der nächsten

Tage nach den Eingriffen etwas gesenkt. Zwei Kaninchen zeigten längere Zeit nach dem gleichen Eingriffe (1 und 3 Monate) reichliche Mengen Leberglykogen. Sakaguchi & Mitarbeiter verzeichnen in einer Anzahl ihrer Obduktionsprotokolle von Kaninchen, die spontan nach Epinephrektomie gestorben waren: "Leber glykogenfrei". Bornstein & Hornemann fanden bei Hunden, die nach doppelseitiger Epinephrektomie in einer Sitzung gestorben waren, wesentlich reduzierte Glykogenwerte (weniger als 1 %) für die Leber (nur in einem von sieben Fällen fanden sie 7 %). Das Muskelglykogen war mässig reduziert (0.37—0.88 %).

Wie aus obenstehender Zusammenstellung hervorgeht, sind die Angaben betreffs des normalen Glykogengehaltes der Leber bei überlebenden Kaninchen miteinander übereinstimmend. Für überlebende Ratten sind sie dagegen einander widersprechend; Die Angaben Catans & Mitarbeiter, dass die Glykogenmenge nur während der nächsten Zeit nach der Operatien herabgesetzt sei, dürfte vielleicht eine Erklärung zu diesen widersprechenden Angaben geben. Ob sich die Leber — wie dies Schwartz behauptet, auf verschiedene Zuckerarten verschieden verhält, ist scheinbar nach diesem nimmer untersucht worden. (Kuriyama machte wohl Versuche mit verschiedenen Nahrungsstoffen, aber sowohl seine Versuchsanordnungen und die erhaltenen Resultate waren so wenig einheitlich, wie auch die Kontrollen so wenige, dass man auf Grund seiner Versuche kaum einen Schluss ziehen kann). Die wenigen Angaben über Tiere, die an akuter Nebenniereninsuffizienz gestorben sind (Sakaguchi & Mitarbeiter — Kaninchen, Bornstein & Hornemann — Hund), bezw. nach kürzlich durchgemachter Epinephrektomie getötet wurden (Porges, Kahn & Starkenstein — Hund), zeigen, dass genannter Eingriff in der Regel den Glygogengehalt der Leber wesentlich, den der Muskeln in geringerem Grade reduziert. Damit ist jedoch nicht gesagt, dass es sich hier um eine spezifische Wirkung des Nebennierenausfalles handelt. Denn auch nach anderen operativen Eingriffen — besonders nach solchen im Nierengebiete (Grünwald) — wird das Leberglykogen reduziert. Dass die Leber, auch wenn die Tiere die Operation mehrere Tage überlebt haben, glykogenfrei angetroffen wurde (Sakaguchi), kann mit der nach der Operation wesentlich eingeschränkten Nahrungsaufnahme zusammenhängen.

Über *die Bedeutung der Nebennieren für das Entstehen von Hyperglykämie und Glykosurie* liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Aus diesen geht hervor, dass verschiedene Eingriffe, die bei normalen Tieren Hyperglykämie (und ev. Glykosurie) hervorrufen, diesen Effekt bei epinephrektomierten Tieren oder bei solchen mit entnervten Nebennieren, entweder gar nicht oder in geringerem Grade haben. Seitdem die Messmethoden der Adrenalinsekretion von seiten der Nebennieren eine gewisse Vollkommenheit erreicht haben, hat es sich auch nach Anschauung vieler gezeigt, dass die genannten Eingriffe die Ursache einer Adrenalinsekretion sind, deren Grösse den genannten Effekt auf den Blutzucker vollkommen verständlich macht. Für manche Hyperglykämien gilt es jedoch, dass, während ältere Untersuchungen an die Hand gaben, dass genannte Blutzuckerveränderungen ausschliesslich via Nebennieren erzeugt würden, spätere Versuche gezeigt haben, dass man auch bei epinephrektomierten Tieren eine solche Hyperglykämie erzeugen kann. Dies gilt u. a. für den Zuckerstich. Diese Widersprüche kann man wahrscheinlich so erklären, dass der gleiche Eingriff teils durch direkte nervöse Impulse auf die Leberzellen und teils indirekt via Nebennieren wirken kann.

Für die vorliegende Arbeit haben folgende Hyperglykämien direktes Interesse:

Operationshyperglykämie. Untersucht man den Blutzucker eines Kaninchens oder anderen Tieres nach einem grösseren operativen Eingriffe, wie nach Laparotomie, findet man diesen bedeutend erhöht und erst nach mehreren Stunden eine Rückkehr zu normalen Werten. Bei dem Entstehen dieser Hyperglykämie sind mehrere Faktoren gleichzeitig wirksam: Emotionelle Momente

im Zusammenhang mit dem Aufbinden des Tieres, die darauf folgende Abkühlung (falls man nicht besondere Massnahmen dagegen ergreift), die Narkose, die Reizung an den peripheren Nerven (Haut, Peritoneum), in gewissen Fällen vielleicht auch eine durch mechanische Ursachen hervorgerufene Asphyxie (Behinderung der Respiration infolge des Aufbindens und andere Eingriffe).

Hyperglykämie bei Äthernarkose: Keeton & Ross fanden, dass Äthernarkose nach Splanchnikotomie bei Hunden nur eine unbedeutende, rasch vorübergehende Blutzuckersteigerung hervorruft. Da die alleinige Entnervung der Leber keine Wirkung auf die Ätherhyperglykämie hatte, sondern solche Tiere sich wie normale verhielten, ist es nach Auffassung der Verfasser die Unterbrechung der Innervation der Nebennieren, welche eine Abschwächung der Ätherhyperglykämie herbeiführt. Fujii fand nach demselben Eingriff bei Kaninchen eine Abschwächung der Atherhyperglykämie. Andererseits machen Stewart & Rogoff geltend, dass die Nebennieren keine Bedeutung für das Entstehen der Ätherhyperglykämie haben. In einer Versuchsserie mit Katzen fanden sie, nach Extirpation der einen Nebenniere und Durchschneidung der Nervenverbindungen der anderen, die Adrenalinabsonderung auf einen Bruchteil des Normalen herabgesetzt oder sie konnte bei einer Anzahl Fällen überhaupt nicht nachgewiesen werden. Die Narkose dauerte nur 15—20 Minuten. Übereinstimmend damit zeigen die nicht operierten Kontrolltiere im allgemeinen eine unbedeutende Steigerung: die Differenz betrug bei drei Fällen ungefähr + 0.06 %, bei den beiden anderen Fällen dürfte sie 3—4 mal grösser gewesen sein (vor der Narkose wurden keine Bestimmungen gemacht, nach der Narkose waren die Werte 0.332 bezw, 0.277 %). Bei den operierten Tieren war die Differenz ein Mal + 0.06 %, bei den übrigen 5 Fällen variierte sie zwischen — 0.012 und + 0.034 % was vielleicht noch innerhalb der Grenzen der Analysefehler und der spontanen Variationen liegt. Die Versuche dürften kaum zu dem Schluss berechtigen, dass die Nebennieren ohne Bedeutung für die Ätherhyperglykämie sind. Bei den gleichen Verfassern finden wir zwei Protokolle über Kaninchenversuche genannt, welche längere Zeit doppelseitige Epinephrektomie überlebten. Die Narkose hatte hier länger gedauert: $1^1/_2$ bezw. $1^1/_3$ Stunden, und die Steigerung war eine bedeutendere, von 0.13 bis 0.27 bezw. 0.11 bis 0.41 %. Mit normalen Tieren wurden keine Versuche ausgeführt. Tatum & Atkinson fanden bei Kaninchen nach doppelseitiger Splanchnikotomie bezw. Epinephrektomie auf der einen eite und Splanchnikotomie auf der anderen eine ungefähr gleich starke Ätherhyperglykämie als bei normalen Tieren. Sowohl bei diesen als auch bei den operierten variierte jedoch der Grad der Blutzuckersteigerung innerhalb weiter Grenzen, und da sie ebensowenig wie Stewart & Rogoff vergleichende Untersuchungen an denselben Tieren vor und nach der Operation vorgenommen haben, dürfte man auch auf Grund dieser Versuche nicht berechtigt sein, die Möglichkeit des Mitwirkens der Nebennieren bei dem Entstehen der Ätherhyperglykämie auszuschliessen — wofür die beiden zuerst angeführten Versuche bestimmt sprechen. Andererseits zeigt das Auftreten einer Ätherhyperglykämie auch nach dem genannten operativen Eingriffe, dass der Angriffspunkt des Äthers auf jeden Fall nicht nur zentral sondern auch peripher, wahrscheinlich direkt an den Leberzellen ist (Bang, Frölich & Pollak). Hyperglykämie entsteht bei *Asphyxie*, hervorgerufen durch mekanische Behinderung der Atmung oder durch Ersatz der Atmungsluft mit geeigneten Gasmischungen (H, CO, O_2-arme Luft; CO_2-Überschuss ist weniger wirksam). Kellaway fand bei normalen Katzen eine bedeutend stärkere Blutzuckerreaktion als bei solchen, die doppelseitiger Epinephrektomie oder Splanchnikotomie unterzogen waren. Normale Tiere zeigten daneben eine Dilatation der denervierten Pupille, was als Zeichen einer vermehrten Adrenalinabsonderung aufgefasst wird. Zum gleichen Resultat kommt auch Starkenstein mit Versuchen an Hunden und Kaninchen.

Stewart & Rogoff wendeten die gleiche Methodik und teilweise dasselbe Material

wie zur Untersuchung der Ätherhyperglykämie an. Gegen deren Schlussatz, dass die Nebennieren für das Enstehen einer Asphyxiehyperglykämie keine Bedeutung haben, kann man die gleichen Einwendungen machen. Auch Bornstein & Holm und Binswanger konnten diese Form von Hyperglykämie nach Nebennierenextirpation hervorrufen.

Zwischen dem Mechanismus der Äther- und Asphyxiehyperglykämie scheint, wie aus obenstehendem hervorgeht, eine gewisse Übereinstimmung zu bestehen. Die Annahme, dass die Ätherhyperglykämie eine Form von Asphyxiehyperglykämie (»Gewebeasphyxie») sei, wird jedoch von Tatum & Atkinson zurückgewiesen. Dass beide auch bei Fehlen der Nebennieren hervorgerufen werden können, scheint sicher zu sein. Ob die Nebennieren überhaupt eine Bedeutung haben und wie gross diese ist, darüber scheinen die Meinungen auseinander zu gehen. Versuche mit dem gleichen Tiere, vor und nach der Epinephrektomie, dürften zur Lösung dieser Frage beitragen können.

Emotionelle Hyperglykämie. Cannon & de la Paz glaubten im Cavablute der Katze vermehrten Adrenalingehalt unter Affekt nachweisen zu können (hervorgerufen durch Konfrontation mit einem bellenden Hunde). Elliott und später Kellaway fanden unter den gleichen Verhältnissen Mydriasis bei normalen Tieren mit denervierter Pupille, welche Reaktion bei epinephrektomierten Katzen ausblieb. Stewart & Rogoff fanden indessen die gleiche Erscheinung auch nach Extirpation der einen und Denervation der anderen Nebenniere. Cannon, Shohl & Wright fanden, dass die durch Aufbinden oder Hundegebell hervorgerufene Glykosurie nach der Nebennierenextirpation bald aufhörte. Stenström zeigte, dass die bei Kaninchen auf gleiche Weise hervorgerufene Hyperglykämie ebenso wie auch die Adrenalinhyperglykämie durch Pituitrin unterdrückt werden. Auf Grund dieser Untersuchungen scheinen also die Nebennieren durch Adrenalinabsonderung bei der Entstehung der emotionellen Hyperglykämie (bezw. Glykosurie) wirksam zu sein. Stewart & Rogoff wollen jedoch den Nebennieren diese Bedeutung absprechen. Sie konnten nämlich im Cavablute erschreckter Tiere mit derselben Methode wie Cannon keine Zeichen vermehrter Adrenalinabsonderung feststellen, ebensowenig wie sie ein Ausbleiben der Pupillenreaktion (Mydriasis) bei Ausserfunktionsetzung der Nebennieren beobachteten. Ausserdem meinen sie, dass eine emotionelle Hyperglykämie bei normalen Tieren nicht häufiger auftritt als bei solchen, die dem letztgenannten Eingriffe ausgesetzt wurden. Ihre Versuchsprotokolle zeigen bei zwei normalen Tieren eine Steigerung um 0.07 bezw. 0.04 %, bei sämtlichen anderen normalen und bei allen operierten Tieren treten so geringe Schwankungen (— 0.004 bis + 0.018) auf, dass diese wahrscheinlich innerhalb der Grenze der normalen Versuchsfehler liegen. Die Versuche zeigen nur, dass die Methode welche Verff. anwendeten, nicht geeignet war, eine emotionelle Hyperglykämie zu erzeugen.

Auch durch Reizung peripherer Nerven kann man in vielen Fällen eine Blutzuckersteigerung, eine sog. *Reflexhyperglykämie* erzeugen. Cannon hat zusammen mit verschiedenen Mitarbeitern mit mehreren Methoden (Einwirkung des Cavablutes auf ein Kaninchendarmpräparat, Schlagfrequenz bei dem eigenen denervierten Herzen des Versuchstieres) nachgewiesen, dass die Adrenalinabsonderung von seiten der Nebennieren bei Reizung des Ischiadicus oder Brachialis steigt. (Reizung des zentralen Vagus- oder Depressorstumpfes hatte entgegengesetzte Wirkung.) Stewart & Rogoff konnten Cannons frühere Versuche nicht bekräftigen (Adrenalingehalt in einer Blutprobe aus der Cava), ebensowenig konnten sie bei Anwendung ihrer eigenen Methode ("cava-pocket") eine vermehrte Adrenalinabsonderung feststellen. Exner erhielt jedoch bei Ratten Glykosurie und Starkenstein bei Kaninchen Hyperglykämie, beide auch nach Epinephrektomie durch Reizung von Nervenstämmen, weshalb man annehmen muss, dass eine solche Reizung auch ohne Mitwirken der Nebennieren eine Zuckerausscheidung von seiten der Leber hervorrufen kann. Die *Aufbindungshyperglykämie* bei Kaninchen wurde vor allem von

Fujii untersucht. Sie verliert an Intensität, wenn man das Tier vor Wärmeverlusten schützt, was die Annahme berechtigt, dass die Abkühlung eines der Momente ist, welches sie hervorruft. Im übrigen kann man sie wohl als eine emotionelle auffassen. Sie ist bei doppelseitig splanchnikotomierten Tieren weniger intensiv als bei normalen, was dafür spricht, dass sie teilweise durch vermehrte Adrenalinsekretion bedingt ist.

Die Frage über die Bedeutung der Nebennieren für die Entstehung der Hyperglykämien ist somit noch nicht endgültig gelöst. Eine Reihe von Untersuchungen spricht dafür, dass sie auch bei Tieren, deren Nebennieren ausser Funktion gesetzt sind, auftreten können. Wie Trendelenburg hervorhebt, schliesst dies jedoch nicht aus, dass sie bei normalen Tieren teilweise auf erhöhter Adrenalinabsonderung beruhen kann.

II. Allgemeine Versuchsmethodik

Versuchstiere

Zu Versuchstieren wurden in erster Linie Kaninchen verwendet. Bei einer Versuchsreihe (betreffend die Einwirkung der Muskelarbeit auf den Blutzucker) wurden auch Ratten herangezogen. Jedes Kaninchen bekam vom Beginne der Versuche seinen eigenen Käfig und die Fütterung während der gesamten Dauer der Versuche war eine gleichmässige: Heu, Hafer, in gewissen Fällen auch Möhren. Neueingekaufte Tiere wurden, bevor sie zur Arbeit herangezogen wurden, immer mindestens zwei Wochen im Tierstalle gehalten. Durch diese Massnahme versuchte ich zu verhindern, dass irgend welche andere als die absichtlich hervorgerufenen Einflüsse auf den Ausgang der Funktionsproben, denen die Tiere unterworfen wurden, einwirken konnten.

Operationsmethode

Bei der vorliegenden Arbeit sollten an ein und demselben Tiere verschiedene Untersuchungen vor und nach totaler Nebennierenextirpation vorgenommen werden. Unter diesen Umständen war es von fundamentalem Interesse die Mortalität nach obgenanntem Eingriffe auf die geringstmögliche herabzubringen. Stewart und Rogoff geben an, dass bei ihrem grossen Material nur 20 % der in zwei Sitzungen operierten Kaninchen den zweiten Eingriff längere Zeit überleben. Die gleiche Angabe lesen wir bei Mauer. hofer aus dem Asherschen Laboratorium in Bern. Man hat also bei diesem Verfahren im besten Falle die Aussicht, die geplante Versuchsreihe nur bei einem von 5 Tieren vollkommen durchführen zu können. Es schien aber von vorne herein nicht unwahrscheinlich, dass man durch Transplantation der extirpierten Nebenniere, die Resultate einigermassen verbessern könnte. Denn wenn auch die Aussichten, mit einem Transplantat einen vollwertigen Ersatz für die normale Nebenniere zu schaffen nach allen Erfahrungen geringe sind, kann man mit der Möglichkeit rechnen, dass die Resorption von aus dem implantierten Gewebe stammenden Stoffen, den Wegfall der normalen Funktion doch einigermassen kompensiert. Die beste Einheilung von Nebennierengewebe sollen nach Angaben mehrerer Forscher (Busch und Mitarbeiter, Shiota) die Nieren ermöglichen. Da es jedoch wünschenswert war, mit einer letzten Operation das Transplantat ohne grösseren Eingriff zu entfernen, (die epinephrektomierten Kaninchen sind nämlich für operative Eingriffe sehr empfindlich) konnte diese Methode nicht angewendet werden. Stilling berichtet von gut gelungenen Nebennierenrindentransplantationen in den Hoden. Diese Methode wurde mit teilweise gutem Resultat versucht, jedoch wieder ver-

lassen, da der Hoden bei einigen Fällen atrophierte, was vielleicht an und für sich den Kohlehydratstoffwechsel des Tieres beeinflussen kann (vergl. Untersuchungen von Tsubura).

Ich entschloss mich daher analog Pende zur Transplantation ins grosse Netz. Um das Transplantat leicht zugänglich zu machen, wurde ein Lappen des Netzes durch eine künstliche Öffnung in der Bauchmuskulatur gezogen und subkutan fixiert. Das Verfahren bei den meisten Operationen war also folgendes:

Um die Füllung des Magens herabzusetzen, wurde dem Tiere mindestens 24 Stunden vor der Operation keinerlei Nahrung zugeführt. Zunächst wurde es dann in Rückenlage aufgebunden. Ein Gummikissen mit warmem Wasser und eine Wattedecke verhinderte Abkühlung während der Operation. Nach Rasieren und Desinfektion mit Jodtinktur wurde ein 5—6 cm langer Schnitt vom Rippenbogen nach abwärts etwas ausserhalb der Mammillarlinie gelegt. Die rechte Nebenniere wurde folgendermassen extirpiert: Mit Tupfern und zwei breiten Spateln wurden von einem Assistenten die Baucheingeweide zur Seite gehalten und unter leichtem Druck mit dem Finger auf die vena cava die Nebenniere stumpf isoliert, bis sie nur noch an der Vene hing. In vielen Fällen war die Nebenniere von der linken Seite der Vene am leichtesten zugänglich. Nach beschriebener Isolierung der Drüse wurde der Gefässtiel mit einer eigens konstruierten Klemme gefasst, zwischen die Klemme und v. cava eine grobe, festzugezogene Seidenligatur gelegt, woraufhin die Nebenniere an der entgegengesetzten Seite der Klemme mit der Schere gelöst wurde. Die Drüse wurde bis auf weiteres in einer körperwarmen feuchten Kompresse aufbewahrt. Da die rechte Nebenniere oft teilweise an die v. cava "antapeziert" ist, bietet sich "der Gefässtiel" oft als eine Falte der Cavawand dar. Blutungen von den kleinen Nebennierenarterien, die beim Freilegen der Drüse hervorgerufen wurden, gaben niemals Anlass zu grösseren Ungelegenheiten: Sie standen gewöhnlich spontan oder schlimmstenfalls nach ein oder zwei Minuten Tamponade. Grössere Blutungen entstanden jedoch manchmal durch Abgleiten der obgenannten Ligatur. Auch diese konnten gewöhnlich leicht mit Tamponade gestillt werden und vom gesamten Material gingen nur 3 Tiere aus genanntem Anlasse verloren. Nachdem ich mich von der vollständigen Entfernung der Nebenniere und, nach Besichtigung des dafür möglichen Teiles der Vene, vom Nichtvorhandensein etwaiger akzessorischer Nebennieren überzeugt hatte, ging ich zur Transplantation der eben extirpierten Nebenniere über.

Es wurde zunächst die Haut von der Muskulatur gelöst, sodass eine ca. 3 cm tiefe Tasche entstand. In der Nähe des Bodens derselben wurde ein 5 mm langer Schnitt durch Muskulatur und Peritoneum angelegt. Durch die so erhaltene Öffnung wurde ein zur vollständigen Umschliessung der Nebenniere genügend grosser Lappen des Netzes hervorgezogen. Durch die Wundränder und den dazwischen gelegenen Netzlappen ("Bruchhals") sowie den freien Rand des vorgezogenen Netzes in Form einer sog. Tabaksbeutelnaht wurden feine Seidennähte gelegt. In den meisten Fällen wurde die Nebenniere vor der Transplantation gespalten und das Mark beseitigt. Bei einigen Fällen wurde die Nebenniere ungeteilt in den Netzlappen gelegt. (Auf Grund der histologischen Untersuchungen dürfte das erstgenannte Verfahren keinerlei Vorteile darbieten.) Danach wurde der Omentsack zugeschnürt und die Naht ganz leicht geknüpft (was ja lediglich den Zweck hatte, den künstlichen Omentbruch mit seinem Transplantat in seiner Lage zu fixieren, wobei eine Abschnürung von Gefässen natürlich nicht vorkommen durfte). Schliesslich wurde die Tasche mit dem Omentbruch durch einige Nähte von der Bauchwunde abgeschlossen, um eine eventuelle Infektion via Hautnaht zum Transplantat zu verhindern. Die Laparotomiewunde wurde in zwei Etagen geschlossen, wobei grosses Gewicht auf eine tadellose Hautnaht gelegt wurde. Über die Naht kam ein Kollodiumverband, womit die Operation beendet war. Das Tier wurde dann ungefähr 2 mal 24 Stunden lang in einem Käfig mit 25° C gelassen und erholte sich nach der Operation sehr rasch.

Links wurde die Operation auf gleiche Art und Weise ausgeführt und ist auf Grund der anatomischen Verhältnisse bedeutend leichter. Nach wechselnder Zeit, doch mindestens nach Ablauf einer Woche wurde die Operation auf der anderen Seite ausgeführt. Zur Narkose wurde ausschliesslich Äther verwendet. Einzelne Tiere wurden ohne Narkose operiert. Ich konnte bei den Manipulationen an der Nebenniere keine Schmerzäusserung, wie sie Brown-Séquard beschreibt, beobachten. Die Operationsresultate werden später näher behandelt werden.

Auch die Ratten wurden in zwei Sitzungen operiert. Die Nebennieren konnten mit grösster Leichtigkeit nach einem kleinen Einschnitte, ungefähr in der Skapularlinie kaudal der untersten Rippe entfernt werden. Es wurde bei diesen Tieren keine Transplantation vorgenommen, da die meisten Tiere eine Epinephrektomie längere Zeit überleben, welche Erfahrung auch ich bei meinen Versuchstieren bestätigen konnte. Auch hier wurde Äthernarkose gegeben, und die Wärmebehandlung während und nach der Operation war dieselbe wie bei den Kaninchen.

Blutzuckerbestimmung

Der Blutzucker wurde nach Bangs Methode II bestimmt. Bei den Kaninchen geschah die Blutentnahme auf gewöhnliche Weise aus der Randvene des Ohres. Um bei den Ratten zufriedenstellende Resultate zu erhalten, musste etwas komplizierter vorgegangen werden: Das Tier wurde in einen seiner Grösse genau angepassten Drahtkäfig gesperrt. Der Schwanz, der durch eine Öffnung herausreichte, wurde mit Äther gereinigt, worauf man mit einem nicht allzu schmalen, scharfen Messer in der Mitte oder an der Basis einstach. Über denselben wurde eine an einem Ende etwas verengte Glasröhre von 10 mm Durchmesser gestülpt. In der Röhre war ein rinnenförmig zusammengefalteter Blutzuckerfilter so angebracht, dass er an die Stichwunde zu liegen kam. Das verengte Ende wurde nun an die Schwanzwurzel angepresst, an dem freien Ende der Glasröhre ein mit einem Wassersauger verbundener Gummischlauch befestigt, wodurch man im Allgemeinen bei einem Unterdruck von 200—300 mm Hg innerhalb weniger Sekunden eine zur Zuckerbestimmung nach Bang ausreichende Blutquantität erhalten konnte. Jedoch ist es nach meinen Erfahrungen nur ausnahmsweise (nur bei grossen Tieren) möglich, ohne Saugen eine auch für Doppelbestimmungen genügende Blutquantität zu erhalten. Auch aus dem Ohre der Ratte kann man mittelst eines der eben geschilderten Methode analogen Verfahrens Blut entnehmen. Doch empfiehlt es sich, bei wiederholter Blutentnahme am gleichen Tiere die oben beschriebene zu verwenden.

Bang gibt selbst einige von einander abweichende Varianten seiner Blutzuckermethode II an. Ich wählte für meine Untersuchungen die von Pincussen in "Mikromethodik" (2 Aufl. 1923) beschriebene. Ich versetzte also die Extraktionsflüssigkeit mit Kupfersulfat; die Jodatlösung wurde vor dem Kochen, 20 % Schwefelsäure im Augenblicke des Aufhörens des Kochens zugesetzt. Die 0.01-N Jodat- und Thiosulfatlösungen wurden ex tempore aus 0.1-N Stammlösungen in 100 cm^3 Messkolben bereitet. Diese letzteren wurden gegen eine auf einer Analysenwage abgewogenen Menge chemisch reinen Jods (Kahlbaum) gestellt (nach dem von Kühling angegebenen Verfahren).

Ausserdem wurden zeitweise Bestimmungen an Zuckerlösungen von bekannter Stärke ausgeführt (siehe unten). Die in dunklen Flaschen verwahrten Stammlösungen erwiesen sich haltbar. Täglich wurden mindestens zwei "Blindproben" (reine Filter, die analog den Blutproben behandelt wurden) ausgeführt, deren Resultate als Grundwerte für die Berechnungen verwendet wurden. Die Blutproben wurden mindestens 1 Stunde lang extrahiert. Grosser Wert wurde darauf gelegt, dass alle Proben in allen Details gleichförmig ausgeführt wurden.

Bei der Analyse reiner Zuckerlösungen ergab die Methode ausgezeichnete Resultate, was aus folgendem Beispiel hervorgeht: Von einer Lösung von 16 mg reiner Glykose (Kahlbaum), in 100 cm^3 Wasser wurden 4 von 12 in Proberöhrchen gelegter Filtra mit $^1/_2$ cm^3, 4 mit 1 cm^3 versetzt, wäh-

rend die übrigen 4 als »Blindproben» dienen sollten. Danach wurden sämtliche Proben wie Blutproben behandelt. Die Titrierung mit 0.01-N Thiosulfatlösung ergab für die Blindproben innerhalb 0.01 cm³ übereinstimmende Resultate. Der bei den 4 Blindproben erhaltene Mittelwert wurde bei der Berechnung der darauffolgenden Proben verwendet. Die Resultate waren:

Tabelle I

Probe Nr.	Erhaltener Wert mg.	Berechneter Wert mg.	Differenz mg.	Differenz %
1	0.082	0.080	+ 0.002	+ 2.5
2	0.079	0.080	— 0.001	— 1.3
3	0.079	0.080	— 0.001	— 1.3
4	0.079	0.080	— 0.001	— 1.3
Mittelzahl	0.079	—	— 0.001	—
5	0.157	0.160	— 0.003	— 1.9
6	0.163	0.160	+ 0.003	+ 1.9
7	0.157	0.160	— 0.003	— 1.9
8	0.164	0.160	+ 0.004	+ 2.5
Mittelzahl	0.160	—	0.000	—

Bei Blutzuckeruntersuchungen wurden in der Regel doppelte Bestimmungen ausgeführt. Bei besonders wichtigen Punkten in einer Versuchsserie wurden oft dreifache Proben entnommen. Besonders gilt dies für den Initialwert einer Serie. Auch wo subnormale Blutzuckerwerte zu erwarten waren, wurden gewöhnlich drei Proben gleichzeitig entnommen. Bei mehreren Serien, wo das Blut in kurzen Zeitabständen entnommen wurde, begnügte ich mich mit einfachen Bestimmungen. In solchen Fällen werden die Werte in den Tabellen mit 2, sonst mit 3 Dezimalen angegeben. Wo die Differenz zwischen 2 Proben 10 % des Mittelwertes überstieg, wurde der Wert nicht gut geheissen oder mit Reservation (in Klammern) in die Tabelle eingeführt. Solche grössere Abweichungen, welche ab und zu vorkamen, dürften durch akzidentelle Fehlerquellen (vom Filtrat abgelöste Eiweisspartikel, Beimengung von Gewebsaft u. a.) verursacht sein.

Eine Berechnung der Zuverlässlichkeit der Analysen wurde nach den Anweisungen von Czuber (Wahrscheinlichkeitsrechnung I, dritte Auflage S. 315 und 336) ausgeführt. Aus einer grösseren Anzahl (S) von voneinander unabhängiger "Beobachtungsdifferenzen" D_1 D_2 D_s erhält man den Mittelfehler für einfache Ablesungen (m_1) nach der Formel

$$m_1 = \pm \sqrt{\frac{(D_1)^2 + (D_2)^2 + \cdots (D_s)^2}{2\,S}}$$

Hieraus erhält man ferner den Mittelfehler für eine Mittelzahl von zwei (m_2) und von drei Bestimmungen (m_3) und für eine Differenz zwischen teils 2 auf Doppelproben (m_{d_2}) und teils 2 auf dreifachen Proben basierten Werte (m_{d_3})

$$m_2 = \pm \frac{m_1}{\sqrt{2}}; \; m_3 = \pm \frac{m_1}{\sqrt{3}};$$

$$m_{d_2} = \pm \sqrt{2\,(m_2)^2} = \pm\, m_1; \; m_{d_3} = \pm\, m_3 \sqrt{2}$$

Als Grundwerte für die Berechnungen wurden sämtliche während einer gewissen Zeit (Juli 1923—März 1925) ausgeführten Doppelbestimmungen vom Blutzucker beim Kaninchen gelegt, insofern sie innerhalb der Grenzen 0.060—0.120 % fielen (im ganzen 530). Durch eine derartige Begrenzung glaubte ich die Berechnung der Differenzen nicht in % der betreffenden Mittelzahl ausdrücken zu müssen, was bei Einbeziehung der hohen Blutzuckerwerte notwendig gewesen wäre. Es würden andernfalls die numerisch aber nicht prozentarisch grösseren Differenzen, die dort oft vorkommen, das Resultat verschieben. Dage-

gen wurden selbstverständlich *innerhalb* genannter Gruppe *alle* Differenzen mit einbezogen, (auch solche die grösser waren als 10 % des Mittelwertes) wo es sich doch um die Berechnung der Zuverlässlichkeit der Einzelbestimmung handelte.

Als Wert für den Mittelfehler der einfachen Bestimmungen erhielt ich entsprechend oben angeführten Formeln $\pm$ 0.0049 %. Den gleichen Wert ergibt m_{d_2}. Des weiteren erhält man für $m_2 = \pm 0.0035$ % und für $m_3 = \pm 0.0029$ %. Die Zuverlässlichkeit der Werte, die sich auf doppelte und dreifache Bestimmungen stützen, ist jedoch grösser als diese Mittelfehler angeben, weil solche, bei denen die Differenz 10 % überstieg, nicht mit einbezogen wurden. Führt man nun die gleichen Berechnungen an dem sozusagen gereinigten Materiale durch, erhält man:

Der Mittelfehler für	den Mittelwert der Doppelprobe	$\pm$ 0.0026 %
»	» die Differenz zwischen 2 solchen Mittelwerten	$\pm$ 0.0037 %
»	» den Mittelwert von 3-fachen Proben	$\pm$ 0.0021 %
»	» die Differenz zwischen zwei solchen Mittelwerten	$\pm$ 0.0030 %

Differenzen die grösser sind als 0.011 % bezw. 0.009 % können somit als ausserhalb der Analysefehler liegend betrachtet werden, so lange sich die Werte auf doppelte bezw. dreifache Proben stützen.

Urinanalyse

Die Laboratoriumskäfige hatten eine Einrichtung zum Sammeln des Urins der Tiere; ein Drahtnetzboden hielt die Exkremente der Tiere zurück. Im Allgemeinen wurde das Tier spätestens einen Tag bevor an ihm ein Versuch ausgeführt werden sollte, in den Käfig gesperrt, wodurch es gewöhnlich gelang, eine zur Untersuchung genügende Urinmenge zu erhalten. Nach dem Versuche musste das Tier mindestens so lange im Käfig bleiben, bis man Urin erhielt, oder — falls Glykosurie auftrat, bis es wieder zuckerfrei war. Ausnahmsweise wurde katheterisiert. Da der Urin spätestens 12 Stunden nach der Ausscheidung untersucht wurde, ergab es sich, dass man keinerlei Konservierungsmittel benötigte (anfangs wurde Toluol verwendet). Bei 24-stündiger Verwahrung des Urins in Zimmertemperatur ergaben Kontrollversuche, dass sich die Menge reduzierender Substanz im Urin nicht veränderte. Die Reaktion des Urins wurde bei jedem Falle bestimmt; wo nichts besonderes angegeben ist, war diese alkalisch.

Zur qualitativen Untersuchung auf reduzierende Substanz verwendete ich die Almén-Nylandersche (alkalische Wismutlösung, 3 Minuten Kochen über offener Flamme). Konzentrierter Urin wurde mit $^1/_2$—1 Vol. Wasser vor dem Kochen verdünnt. Der Kaninchenurin bräunt während des Kochens oft ziemlich stark, sodass die Beurteilung der Probe auf Schwierigkeiten stösst. Falls dies eintrat, wurde die Gärungsprobe ausgeführt. War die Alménsche Probe positiv, wurde quantitative Zuckerbestimmung nach Pavy gemacht, welche Methode sich als für diese Untersuchung hinreichend genau erwies.

Kontrollprobe. Traubenzuckerlösung (Kahlbaum) 5 mg auf 1 cm³ Wasser. Bei der Titrierung nach Pavy wurden 5 mg Zucker festgestellt in: 1) 1.06 cm³; 2) 1.08 cm³; 3) 1.04 cm³.

Bei der Obduktion der Versuchstiere

wurde besonderes Gewicht auf das Aufsuchen von akzessorischen Nebennieren und Resten der extirpierten in situ und der Transplantate gelegt. Bei der Inspektion war ein immer wiederkehrender Befund Adhaerenzen zwischen dem oberen Pol der rechten Niere und der unteren Leberfläche, mitunter auch solche zwischen dem grossen Netz und der lateralen Bauchwand im linken Hypochondrium, in welche Verwachsungen auch manchmal die Milz miteinbezogen war. Begreiflicherweise war auch gewöhnlich das Netz an der Stelle des Transplantates an der vorderen Bauch-

wand adhaerent. Dass diese Adhaerenzen die Darmfunktion irgendwie nachteilig beeinflussten, konnte niemals festgestellt werden. Nach Entfernung der Därme, des Magens und der Leber wurde die hintere Bauchwand durchsucht, besonders das Gebiet der v. cava, die ihrer ganzen Länge nach aufgeschnitten und von Blute befreit wurde. Ebenso wurde grosser Wert auf die Untersuchung des Gebietes der Nieren und des der inneren Geschlechtsorgane gelegt. Ausserdem wurden die Nieren in millimeterdicke Scheiben geschnitten. Akzessorische Nebennieren (Rinde) wurden mitunter an den ebengenannten Stellen, doch niemals in dem Nieren angetroffen. In einigen Fällen versuchte ich durch 24-stündiges Einlegen eines mit Kaliumbichromatlösung durchtränkten Wattebausches in die eventrierte Bauchhöhle chromaffines Gewebe nachzuweisen, welche Methode an sehr jungen Tieren ausgezeichnete Resultate ergibt. Bei erwachsenen Tieren glückte dies jedoch nicht. Der im Allgemeinen bedeutende Fettansatz erschwert hier die Untersuchung doch wesentlich.

Bei dieser Untersuchung — entweder bei der Operation oder der Obduktion — *wurden akzessorische Nebennieren in 7 von 42 Fällen angetroffen, somit 15 %.* Diese Zahl entspricht der von Biedl angegebenen Frequenz für akzessorische Nebennieren bei Kaninchen oder 15 –20 %. Die von mir angegebene Zahl bezieht sich nicht auf solches Interrenalgewebe, wie es an der Stelle der extirpierten Nebennieren gefunden wurde. Vielleicht haben diese als »Nebennierenreste» bezeichneten Gewebspartien manchesmal akzessorische Nebennieren dargestellt.

Anatomische Untersuchungen an den transplantierten Nebennieren

Das Material stammt von 32 Kaninchen, an denen alles in allem 57 Transplantationen vorgenommen wurden. 40 Transplantate wurden nach Fixierung in Formol (4 %) der mikroskopischen Untersuchung zugänglich gemacht. Zunächst wurden Gefrierschnitte (15 μ) angefertigt und diese mit Sudan-Haematoxylin gefärbt. Für die genauere Untersuchung wurde in vielen Fällen der übriggebliebene Teil der Transplantate in Paraffin eingebettet und die Schnitte (5 μ) mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. (Vgl. Figg. 1–6.)

Bei Tieren, die am ersten oder spätestens zweiten Tage nach der zweiten Nebennierenextirpation starben, fand man im Omentsack stets äusserlich unveränderte Teile des bei genannter Operation transplantierten Nebennierenstückes frei liegend. Funktionell dürfte diese Transplantate noch keine Rolle gespielt haben. Sie wurden keiner eingehenden Untersuchung unterzogen, da man schon auf Grund früherer Untersuchungen (Poll, Shiota) weiss, dass die Rinde relativ lange ihre Struktur beibehält, und sich das Mark schon nach 24 Stunden nicht mehr mit Chromsalzen färben lässt. Jedoch erhielt Shiota ausnahmsweise noch nach 24 Stunden eine positive Adrenalinreaktion (nach Meltzer-Ehrmann).

Ältere Transplantate (das jüngste war drei Tage, das älteste 6 Monate alt) erschienen *makroskopisch* in drei verschiedenen Typen. Die einen boten sich beim Einschnitt als eine grau- oder rotgelbe, trockene, butterähnliche Masse dar, die bei Druck leicht aus ihrem Bett viel. Wie die mikroskopische Untersuchung bekräftigte, handelte es sich hier um eine vollständige *Nekrose* des implantierten Organes. Die zweiten waren ein in das umgebende Fettgewebe fest eingefügtes, nicht selten gelapptes Gewebe, von ähnlicher Farbe der Nebennierenrinde, doch oft von viel festerer Konsistenz. Das Transplantat konnte in solchen Fällen als »*eingeheilt*» bezeichnet werden. Schliesslich konnte bei dem dritten Typus, (nur vereinzelte Fälle) an der Stelle des Transplantates nur Fett und Narbengewebe (ev. pigmentiert) angetroffen werden. Hier handelte es sich augenscheinlich um vorhergegangene Resorption des Trasplantates. Die Übergangsformen zwischen den beiden letztgenannten Typen waren solche Fälle, wo vom transplantierten Gewebe nur ein kleiner Rest übrig blieb.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass nekrotische Prozesse bei den Transplantaten weit häufiger waren als man auf Grund der makroskopischen Betrachtung hätte vermuten können. Dagegen gehörte ein Befund mit nekrotischem Gewebe bei der histologischen Untersuchung beinahe zur Regel, sogar bei den »eingeheilten» Transplantaten. Bei den jüngeren Transplantaten war die Struktur der Nebennierenrinde noch beibehalten. Im Gefolge der ersten Zeichen von Nekrose — Verschwinden von Zellkernen und Zellgrenzen — trat ein Zusammenfliessen des Fettes in grössere oder kleinere Tropfen und Schollen ein, die entsprechend den Zellbalken der zona fasciculata in Reihen angeordnet waren. Solche Bilder traf man z. B. in den zentralen Teilen des 5 Tage alten Transplantates der rechten Nebenniere bei Versuchstier Nr. 35 (auch bei 35, links, 14 Tage; 38, rechts, 3 Tage und links 9 Tage u. s. w.) Das Transplantat von Nr. 17 (19 Tage alt) zeigte fast homogene Pfeiler, welche mit Sudanfärbung nur teilweise dieselbe orangegelbe Färbung annahmen wie die »Schollen» in

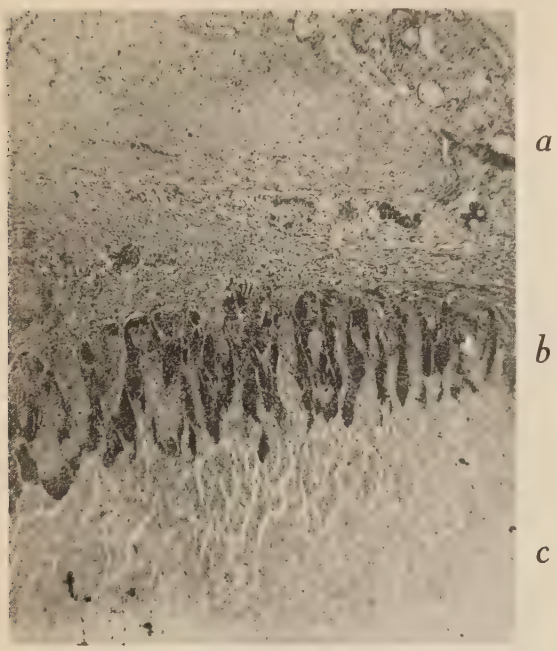

Fig. 1. Kaninchen 35, rechte Nebenniere 5 Tage nach der Transplantation. Mikrophoto. Vergr. 48:1. a) gefässreiches Bindegewebe mit vakuolisierten Zellen und vergrösserten Saftspalten. b) zona glomerulosa mit hindurchwachsendem Granulationsgewebe. c) nekrotische Rinde (zona fasciculata)

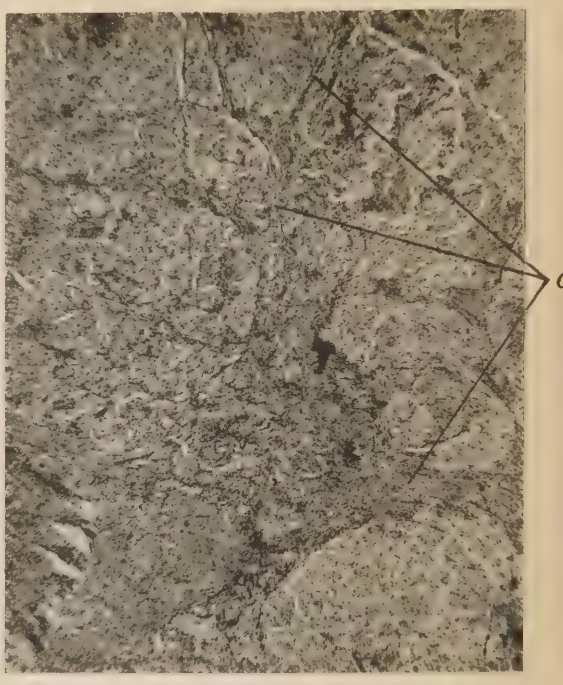

Fig. 2. Kaninchen 72, rechte Nebenniere 59 Tage nach der Transplantation. Mikrophoto. Vergr. 48:1. Übriggebliebenes Rindengewebe (»Regressive Zellen») von zahlreichen Bindegewebssepten (a) durchzogen

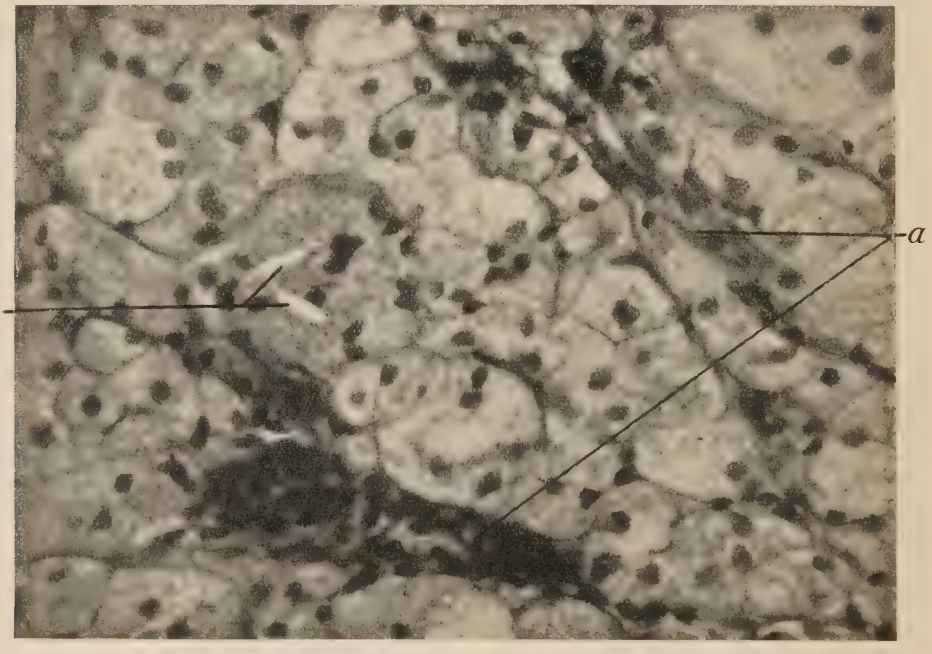

Fig. 3. Detailbild des gleichen Praeparates wie Fig. 2. Vergr. 500:1 »Regressive Zellen», Bindegewebssepta (a) mit Gefässen, »Krystalle» (b)

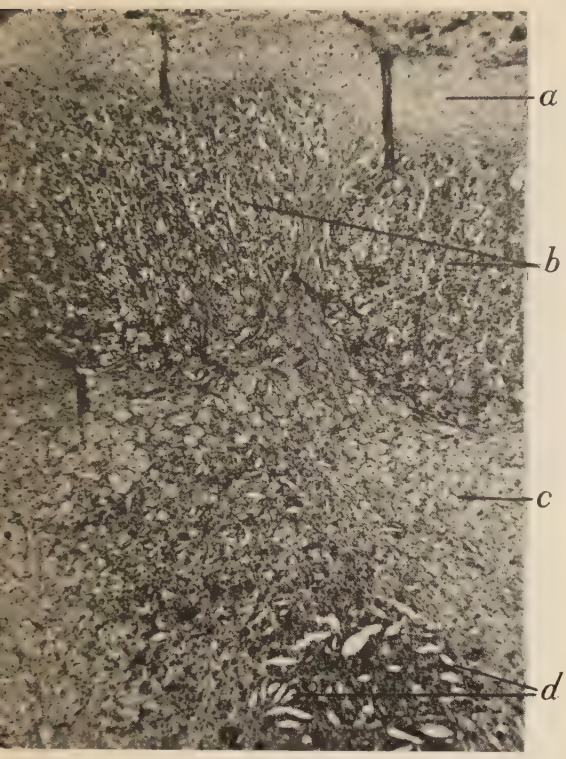

Fig. 4. Kaninchen 61, rechte Nebenniere 34 Tage nach der Transplantation. Mikrophoto. Vergr. 48:1. a) Bindegewebskapsel, b) regenerierte Rinde, c) »regressive Zellen», d) spindelförmige Lücken (»Krystalle»)

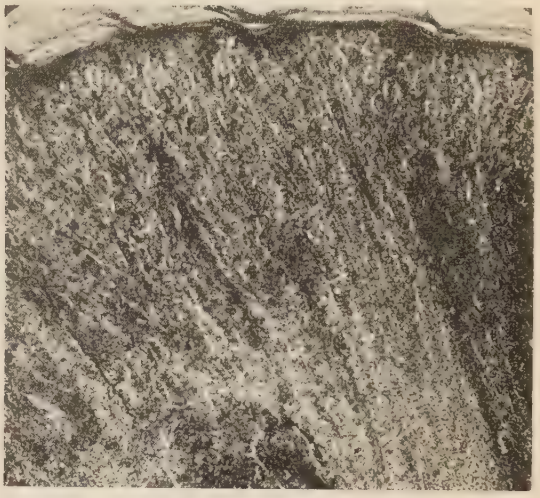

Fig. 6. Kaninchen 73, 6 Monate altes Transplantat der linken Nebenniere. Regenerierte Rinde. (Mikrophoto. Vergr. 48:1)

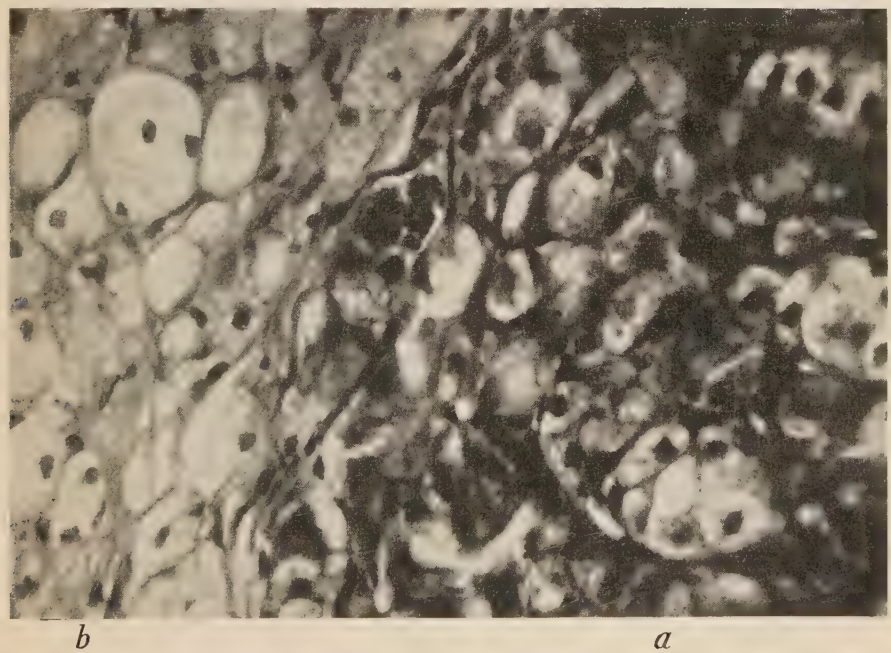

Fig. 5. Detailbild vom gleichen Praeparat wie in Fig. 4. Vergr. 500:1. a) regenerierte Rinde, b) »regressive Zellen»

den jüngeren Transplantaten, teilweise aber blass waren. Bei älteren Transplantaten bietet sich die Nekrose als eine körnige Masse dar, wo die Andeutung der Organstruktur verschwunden ist, blaugefärbte Körner über die gelben grösseren Schollen mehr und mehr dominieren und die letzteren schliesslich ganz verschwinden. Schon in den jüngsten Transplantaten findet man Bilder von mehr oder weniger lebhafter Einwanderung eines sich zwischen die periferen Zellbalken des Transplantates legenden, an Zellkernen ausserordentlich reichen Gewebes. Später können die nekrotischen Teile des Transplantates von diesem Gewebe vollkommen durchwachsen werden, so, dass ersteres in mehrere kleinere Teile zerlegt wird, wodurch auch ein vollkommen nekrotisiertes Gewebestück bis zu einem gewissen Grade organisiert erscheint und makroskopisch das Bild der »Einheilung» geben kann. Dies ist der Fall bei dem 45 Tage alten Transplantat der linken Nebenniere bei Nr. 48. In den meisten Fällen von Totalnekrose scheint jedoch das kernreiche Gewebe die Rolle einer Demarkationszone anzunehmen und man erhält schliesslich eine mehr oder weniger vollkommene Sequestrierung des nekrotischen Transplantates. In dem das Transplantat umgebenden lockeren Bindegewebe sieht man mehr oder weniger zahlreiche Zellen, die Fett einschliessen: Teils spindelförmige Bindegewebzellen mit feinen Fettkörnern, teils Plasmazellen, deren runder oder polyedrischer Zellkörper stark mit grösseren Fettropfen angefüllt ist. In einiger Entfernung, ausserhalb des obgenannten kernreichen Gewebes bildet das Fett, angehäuft in grösseren Mengen, einen mehr oder weniger zusammenhängenden Wall, der das Transplantat kreisförmig umgibt. Teils handelt es sich hier um stark fettgefüllte Plasmazellen, teils dürfte das Fett wohl auch frei in den Saftspalten des Gewebes liegen. In Schnitten, wo dass Fett ausgelaugt ist, trifft man zahlreiche Zellen mit Vakuolen und grösseren oder kleineren klaffenden Spalten im Bindegewebe an (siehe z B. 35,rechts 5 Tage). Diese Bilder kann man wohl nur als ein Zeichen von Lipoid*resorption* vom Transplantat aus deuten, bis zu einem gewissen Grade auch als eine Absetzung derselben in das umgebende Gewebe. Bei vielen Transplantaten, die makroskopisch das Bild einer Nekrose gaben, schien die Resorption keine sonderlich lebhafte zu sein. (21, 45, 50, 51). Dagegen zeigten Nr. 25, 48, 65, 82 wie auch die Mehrzahl derjeniger die man als »eingeheilt» bezeichnen konnte, Bilder einer lebhaften Resorption. Bei den eingeheilten Transplantaten gab es ausser den genannten Bildern von Nekrose und Resorption auch solche von lebensfähigem Parenchym. Nr. 35, rechts, 5 Tage, bot folgendes Bild dar: Im Zentrum des Transplantates Nekrose: Zellgrenzen und Kerne verwischt. Ausserhalb davon eine dem äusseren Teile der zona fasciculata entsprechende Zone mit diffus gefärbten Zellkernen, deutlichen Zellgrenzen und fettgefüllten Zellkörpern. In fettfreien Schnitten war das Stroma aufgehellt. In der zona glomerulosa, wo das oben beschriebene, kernreiche Gewebe zwischen die Zellbalken vordringt, erscheint das Plasma mehr kompakt (in Gefrierschnitten weniger fettreich) und bei den Kernen tritt die Struktur deutlicher hervor. Gleichartige Bilder zeigen 38 rechts, 3 Tage und 35 links, 14 Tage. Bei diesen Fällen macht die Deutung der Bilder keine Schwierigkeiten. Bei Nr. 17 links, 19 Tage, und allen älteren Transplantaten trifft man grössere und kleinere Gruppen von grossen fettreichen Zellen in gewissermassen alveolärer Anordnung mit feinmaschigem Stroma an. Bei fettfreien Schnitten (z. B. bei Nr 61, rechts, 34 Tage) zeigt der grosse Zellkörper eine sehr feine Netzstruktur; der Kern ist klein und kompakt. Meine Präparate geben keine sicheren Anhaltspunkte für die Genese dieser Zellen. Diese scheinen jedoch mit den von Poll beschriebenen »grossen hellen Zellen» und mit Stoerk & v. Haberers »regressiven Zellen» indentisch zu sein, welche von genannten Forschern als von der transplantierten Rinde übriggebliebene und veränderte Zellen angesehen werden. Bei vielen Gefrierschnitten trifft man zwischen diesen Zellen spindelförmige (oder eher linsenförmige) stark lichtbrechende Körper an, die den Stoerk & Habererschen »Krystallen» entsprechen. In den entfetteten Schnitten entsprechen diese dort vorkommenden Lücken, die zeitweise von mehrkernigen Zellen begrenzt werden. Die regressiven Zellen gehen laut den genannten Verfassern früher oder später zu Grunde, um regeneriertem Nebennierengewebe Platz zu machen. Ich selbst habe 2—3 Monate alte Transplantate extirpiert, die vollkommen aus solchen Zellen aufgebaut waren (72, rechts, 59 Tage, 22, links, 86 Tage und 27, links, 88 Tage). Dagegen konnte ich keine derartigen Zellen in den beiden mir zu Verfügung stehenden 6 Monate alten Transplantaten auffinden.

Schliesslich stösst man bei mehreren Transplantaten auf adenomähnliche Gebilde, die aus parallelen Parenchymzellenbalken aufgebaut sind, eine Struktur, die mit der zona fasciculata der normalen Nebenniere übereinstimmt. Die Zellen dieser Präparate fand ich jedoch fettfrei oder fettarm. Diese Bilder stimmen mit den von obengenannten u. a. Verfassern beschriebenen Regenerationsbildern überein. Abgesehen von Nr. 22 war bei allen Fällen, wo diese angetroffen wurden (27, 61, 63, 66, 73) die Transplantation bei sehr jungen Tieren vorgenommen worden.

An Stelle des 6 Monate alten Transplantates Nr. 16 und des 94 Tage alten der rechten Nebenniere bei Nr. 39, fand man bei mikroskopischer Untersuchung nur ein zellreiches Bindegewebe mit intra- und extrazellulär eingelagertem Fett. Mit diesen Bildern stimmt z. B. der Befund bei Nr. 48. in der Umgebung der Nekrosen, die dann als Zeichen stattfindender Resorption gedeutet wurden, überein. Bei Nr. 19, wo in den Hoden

transplantiert wurde, fand ich eine Zyste mit pigmentierten Wänden. Bei Nr. 39, links, nur Binde- und Fettgewebe. Ob nun hier eine Totalnekrose des Transplantates oder ein Stadium mit regressiven Zellen vorausgegangen ist, lässt sich natürlich nicht entscheiden.

Es wird allgemein angegeben, dass Nebennierenmark nach Transplantation der Nekrose anheimfällt (Poll, Shiota u. a.). Pende fann jedoch nach freier Transplantation von Nebennieren ins Oment bei der Katze chromaffine Zellen; ebenso Busch und seine Mitarbeiter bei Transplantaten in die Niere von Kaninchen. v. Haberer kam bei gestielter Transplantation in die Niere bei Hunden zu gleichen Resultaten. Da ich für gewisse Untersuchungen Transplantate brauchte, die aus nichts anderem bestanden als Rindensubstanz, habe ich in den meisten Fällen das Mark vor der Transplantation entfernt. Aber auch wo dies nicht geschah, habe ich bei Untersuchungen der Transplantate niemals irgendwelche Bilder gefunden, die auf ein Weiterleben des Markgewebes schliessen liessen.

Die anatomischen Untersuchungen der Transplantate ergeben folgendes Resultat: nachdem ich von dem gesamten Materiale acht, die jünger als drei Tage waren, und zwei infizierte abgezogen hatte, blieben 47 übrig. Diese konnten folgend eingeteilt werden:

Nekrotisierte	20	
Resorbierte	7	
Lebendes Rindengewebe (einschliesslich solcher mit nur regressiven Zellen)	20	(43 %)
Davon mit Regerationsbildern	10	(21 %)

Ungefähr 40 % der Transplantate sind lebend, ungefähr 20 % zeigen Regeneration. Es wurde schon hervorgehoben, dass diese letzteren fast ausschliesslich bei solchen Tieren anzutreffen waren, wo die Transplantation in jüngeren Lebensmonaten (2—4) vorgenommen wurde.

Zur Frage der funktionellen Bedeutung der Transplantate komme ich später.

III. Über die Folgen der Eingriffe an den Nebennieren

1. Allgemeine Symptomatologie des Nebennierenausfalles

In Tabelle II stehen die Angaben über 41 Kaninchen, an denen beiderseitige Epinephrektomie in zwei Sitzungen durchgeführt wurde, davon 9 ohne und 32 mit Transplantation. Bei 12 Fällen wurden die Transplantate später extirpiert. In der zweiten Rubrik sind die Operationstage angegeben. Der Buchstabe vor dem Datum gibt an, welche Nebenniere extirpiert wurde (L = links, R = rechts) »Om», »Te» und »M» geben an ob die Nebenniere ins grosse Netz, Hoden, bezw. in eine Tasche in die Bauchmuskulatur eingenäht wurde. «—» bedeutet, dass keine Transplantation ausgeführt wurde. In der vierten Rubrik steht, wie lange das Tier die Extirpation bezw. Transplantation der zweiten Nebenniere überlebte. (Somit *nicht* die Lebensdauer nach der Extirpation des Transplantates). In der Rubrik 5 sind die Symptome vor dem Tode des Tieres angegeben oder die Eingriffe vor dem Tode und die wahrscheinliche Todesursache. Ausserdem finden wir in der Tabelle einen »Nebennierenstatus» für jedes Tier. In der Rubrik »Nebennierenrest» ist die Menge der Nebennierensubstanz, die bei Obduktion an Stelle der entsprechenden Nebenniere gefunden wurde, verzeichnet. In der Rubrik »akzessorische Nebennieren» finden wir nur solche verzeichnet, die ausserhalb des eigentlichen Nebennierengebietes gefunden wurden. Das Gewicht (in Milligramm) wurde bei einzelnen Fällen am Präparate selbst bestimmt. Bei anderen Fällen steht im Obduktionsprotokolle nur die Grösse, woraufhin das Gewicht später auf Grund des bekannten Gewichtes gleich grosser anderer Stücke abgeschätzt wurde. In der Tabelle wurde dann das so beiläufig festgestellte Gewicht in Klammern angegeben. Die Tiere sind mit Rücksicht auf den klinischen Verlauf nach Extirpation der zweiten Nebenniere geordnet.

Tabelle

Nr.	Operiert am	Exstirp. der Transpl. am	Lebte nach der 2ten Op.	Symptome, Todesursache
				Gruppe A. Innerhalb 48 St. gestorben
7	R. 17/3 22 —	(Nicht trpl.)	6 1/2 St.	Asthenie Akute Nebennieren-insuff.
	L. 3/7 22 —			
8	R. 29/4 22 —	d:o	< 19 St.	Nicht beobachtet d:o
	L. 26/6 22 —			
9	L. 29/4 22 —	d:o	3 1/2 St.	Oberflächliche Atmung, Asthenie d:o
	R. 29/6 22 —			
10	R. 30/6 22 —	d:o	< 24 St.	Nicht beobachtet d:o
	L. 4/8 22 —			
34	R. 14/4 22 —	d:o	< 24 St.	Asthenie d:o
	L. 4/10 24 —			
16	L. 14/7 22 Te	—	30 St.	Asthenie, Hypoglykämie d:o
	R. 2/2 23 —			
21	L. 21/2 23 Te	—	9 1/2 St.	d:o d:o d:o
	R. 9/3 23 —[1]			
23	L. 9/4 23 Te	—	3 St.	d:o d:o d:o
	R. 14/5 23 M[1]	—		
25	L. 12/9 23 Om	—	ungef. 5 St.	Asthenie, Krämpfe d:o
	R. 23/9 23 Om	—		
45	R. 26/3 24 Om	—	< 24 St.	Nicht beobachtet d:o
	L. 9/4 24 Om	—		
47	L. 4/3 24 Om	—	4 St.	Krämpfe d:o
	R. 15/3 24 —	—		
48	L. 26/11 23 Om	—	21 St.	Asthenie d:o
	R. 10/1 24 Om	—		
50	L. 4/3 24 Om	—	< 42 St.	Asthenie, Hypoglykämie d:o
	R. 15/3 24 Om	—		
65	L. 19/1 24 Om	—	< 19 St.	Nicht beobachtet d:o
	R. 4/2 24 Om	—		
84	R. 28/11 24 Om	—	< 36 St.	Asthenie, Hypoglykämie d:o
	L. 10/12 24 Om	—		
				Gruppe B. Infolge Komplikationen zur
26	L. 13/6 23 Om	—	5 Tage	Phlegmone in der Bauchwand
	R. 30/6 23 Om[2]	—		
51	L. 13/11 23 Om	—	18 St.	Niereninfarkt
	R. 20/11 23 Om	—		
				Gruppe C. Nach der 2ten Operation fortschreitende
71	R. 26/3 24 —	(Nicht trpl.)	18 Tage	Abmagerung, Anorrhexie
	L. 12/4 24 —			
13	L. 8/7 22 Te	—	34 T.	» Leichter Schnupfen
	R. 22/8 22 —			
91	R. 5/12 24 Om	—	10 T.	» » »
	L. 16/12 24 Om			

[1] Gleizeitige Unterbindung des ductus pancreaticus.

[2] Gleizeitige subkutane Transplantation einer Nebenniere eines anderen Tieres; diese wurde

II.

Nr.	Nebennierenrest bei Obd. mg.	Akzessor. Nebennieren: bei Obd. mg.	Akzessor. Nebennieren: Exstirp. bei Operation (Anzahl)	Transplantate: Alter	Transplantate: Makroskop. Unters.	Transplantate: Mikroskop. Unters.
infolge akuter Nebennieren-insuffizienz						
7	(40) —	—	—			
8	(20) —	—	3			
9	— —	—	—			
10	— —	—	—			
34	— —	—	—			
16	Spuren v. Mark » » Rinde	—	—	L. 6 1/2 Mon.	Resorbiert	Zellreiches Bindegew. mit Fett. Kein Parenchym.
21	— —	—	—	L. 16 Tage	Nekrose	Nekrose (total).
23	— (10)	—	—	L. 35 »	»	Nekrose (total), Fettresorption.
25	— (10) Rinde u. Mark	—	—	L. 11 »	»	Hauptmasse Nekrose. Z. glomerulosa: Kernfärbung auf einem kleineren Gebiet. Einwachsendes Granulationsgewebe. Resorption.
45	(20) —	—	—	R. 14 »	»	Totalnekrose; einwachs. Gran.-Gew.; unbedeut. Resorption.
47	— —	—	1	R. 11 »	»	Nicht untersucht.
48	— —	—	—	L. 45 »	Eingeheilt	Totalnekrose, von Bindegew. durchwachsen; lebhafte Resorption.
50	— —	—	—	L. 13 » R. < 2 »	Nekrose Fällt aus seiner Umhüllung	Totalnekrose. Keine Organisation; unbedeutende Resorption. Nicht untersucht.
65	— —	—	1	L. 17 »	Nekrose	Nekrose; einwachsendes Granul.-Gew.; ziemlich lebhafte Resorption.
84	— (5)	—	—	R. 14 »	» (auch die Hülle)	Nicht untersucht.
2:ten Operation gestorben						
26	— —	—	—	L. 22 » R. 5 »	Eingeheilt Infiziert	Nicht untersucht. » »
51	— —	—	—	L. 8	Nekrose	Nekrose.
Abmagerung; Exitus nach 9—34 Tagen						
71	— —	—	—			
13	22 —	—	—	L. 2 1/2 Mon.	Eingeheilt?	Abszess.
91	— —	—	—	R. 21 T. L. 10 T.	Nekrose »	Nicht untersucht. » »

Ausgangspunkt für eine Phlegmone in der Bauchwand.

Nr.	Operiert am	Exstirp. der Transpl. am	Lebte nach der 2ten Op.	Symptome, Todesursache
38	L. $^{24}/_{7}$ 23 Om R. $^{30}/_{7}$ 23 Om	$^{2}/_{8}$ 23	10 T.	Abmagerung, Annorrhexie
82	R. $^{18}/_{10}$ 24 Om L. $^{7}/_{11}$ 24 Om	— —	15 T.	» »
83	R. $^{18}/_{10}$ 24 Om L. $^{7}/_{11}$ 24 —	—	9 T.	Abmagerung, Leichter Schnupfen
90	R. $^{28}/_{11}$ 24 Om L. $^{10}/_{12}$ 24 Om	$^{21}/_{12}$ 24	33 T.	Exit. 22 St. nach Vers. mit der Tretbahn. Vorausgegangene Abmagerung. Hypoglykämie
92	R. $^{5}/_{12}$ 24 Om L. $^{16}/_{12}$ 24 Om	$^{3}/_{1}$ 25	18 T.	Infektion + Operationsshock
	Gruppe D. Tiere, welche die 2te Operation überlebten, aber nach			
6	L. $^{18}/_{3}$ 22 — R. $^{11}/_{4}$ 22 —	(Nicht trpl.)	65 T.	Letzte Zeit Schnupfen, Diarrhöe, Anorrhexie, Abmagerung
40	R. $^{26}/_{7}$ 23 — L. $^{6}/_{8}$ 23 —	d:o	59 T.	Letzte Tage schwerer Schnupfen, Anorrhexie, Abmagerung
17	L. $^{1}/_{12}$ 22 Te R. $^{29}/_{1}$ 23 —	$^{17}/_{2}$ 23	> 9 Mon.	Schnupfen + retrobulbärer Abszess
19	R. $^{15}/_{2}$ 23 Te L. $^{7}/_{3}$ 23 Te	$^{7}/_{4}$ 23	2 $^{1}/_{2}$ Mon.	Laparotomie mit Lösung der Adhärenzen, Operationsshock
55	L. $^{8}/_{1}$ 24 Om R. $^{22}/_{1}$ 24 Om	$^{12}/_{3}$ 24	50 T.	Ausschälung von Abszessen bei Exstirp. der Trpl. Op.-shock + Infektion
63	L. $^{4}/_{2}$ 24 Om R. $^{15}/_{2}$ 24 Om	— —	37 T.	Mediastinitis phlegmonosa + pneumonia
73	L. $^{27}/_{3}$ 24 Om R. $^{12}/_{4}$ 24 —	—	5 $^{1}/_{2}$ Mon.	Trauma; wurde getötet
	Gruppe E. Tiere, welche die 2te Operation überlebten, aber nach kleineren, für normale Tiere			
75	R. $^{26}/_{3}$ 24 — L. $^{12}/_{4}$ 24 —	(Nicht trpl.)	6 Mon.	Mors subita
22	L. $^{18}/_{6}$ 23 Om R. $^{28}/_{6}$ 23 M	$^{10}/_{9}$ 23	8 $^{1}/_{2}$ Mon.	Exit. 4 St. nach Jagd mit dem faradischen Pinsel. Blutzuckersenkung
24	L. $^{2}/_{6}$ 23 Om R. $^{21}/_{6}$ 23 — (Unvollst.)	—	9 Mon.	Exit. 20 St. nach Thyroxin.
35	L. $^{21}/_{7}$ 23 Om R. $^{30}/_{7}$ 23 Om	$^{4}/_{8}$ 23	8 T.	Insulinvergiftung
39	R. $^{25}/_{7}$ 23 Om L. $^{8}/_{8}$ 23 Om	— —	80 T.	Exit. 8 $^{1}/_{2}$ St. nach Diuretin.
27	L. $^{14}/_{6}$ 23 Om R. $^{21}/_{7}$ 23 Om	$^{10}/_{9}$ 23	6 Mon.	Mors subita (post cohabitat.)
61	L. $^{17}/_{1}$ 24 Om R. $^{31}/_{1}$ 24 Om	$^{5}/_{3}$ 24	1 Jahr	Mors subita
66	L. $^{19}/_{1}$ 24 Om R. $^{4}/_{2}$ 24 Om	$^{5}/_{3}$ 24	8 Mon.	» »
72	R. $^{5}/_{11}$ 24 Om L. $^{14}/_{12}$ 24 Om	$^{3}/_{1}$ 25	[1]	

[1]) Anm. bei der Korrektur: Am $^{27}/_{4}$ nach wenigen Tagen Anorrhexie und Abmagerung gestorben.

Nr.	Nebennierenrest bei Obd. mg.	Akzessor. Nebennieren bei Obd. mg.	Akzessor. Nebennieren Exstirp. bei Operation (Anzahl)	Transplantate Alter	Transplantate Makroskop. Unters.	Transplantate Mikroskop. Unters.
38	Spuren, Rinde	—	—	L. 9 T.	Eingeheilt	Hauptmasse nekrotisch. Z. glom. Kernfärbung und deutl. Zellgrenzen. Keine Einwachs. von Gran-Gewebe.
	—			R. 3 T.	»	Nur zentrale Nekrose. Peripher beginnende Einwachsung.
82	—	—	—	R. 35 T.	Nekrose	Nekrose (total). Resorption.
	—			L. 15 T.	»	
83	—	—	—	R. 29 T.	»	Nicht untersucht.
	—					
90	—	—	—	R. 23 T.	Eingeheilt	Nekrose, Einwachsend. Gran-Gewebe. Resorption.
				L. 11 T.	Nekrose (auch die Hülle)	Nicht untersucht.
92	—	—	—	R. 29 T	Nekrose	Nicht untersucht.
	—			L. 18 T	»	» »
grösseren Eingriffen oder infolge von schwereren Infektionen starben						
6	—	—	—			
	(20)					
40	—	—	—			
	—					
17	—	—	—	L. 19 T.	Eingeheilt	Nekrose + »regr. Zellen». Durch das einwachsende Gran.-Gewebe gesprengt. Fett im Bindegewebe deponiert.
	200, Rinde Mark					
19	34, Rinde	(5)	—	R. 51 T.	Resorbiert (Zyste mit pigment. Wänden)	Bindegewebe.
	—			L. 31 T.		
55	—	—	—	L. 64 T.	Eingeheilt	»Regressive Zellen» Keine Regeneration.
	(40)			R. 50 T.	»	
63	—	—	—	L. 48 T.	»	»Regressive Zellen». Regeneration.
	—			R. 37 T.	»	Nekrose. Resorption. Regeneration.
73	—	—	—	L. 6 Mon.	»	Regenerierte Rinde (das gesamte Transplantat).
	—					
ungefährliche Eingriffe oder spontan, plötzlich ohne vorhergehende Krankheitszeichen starben						
75	—	9	—			
	—					
22	—	—	—	L. 86 T.	Eingeheilt	»Regressive Zellen» Regenerat.
	—			R. 74 T.	»	Nekrose, »regr. Zellen», keine Regen.
24	—	—	—	Resorbiert nach 41 T.		
	145, Rinde					
35	—	—	—	L. 14 T.	Eingeheilt	Peripher überlebendes Parenchym; Zentral Nekrose und Krystalle. Einwachsendes Gran.-Gew., Resorption.
	—			R. 5 T.	»	
39	—	—	—	R. 94 T.	Resorb. (Pigment. narben)	Bindegewebe.
	—			L. 80 T.		
27	—	—	—	L. 88 T.	Eingeheilt	»Regressive Zellen». Regeneration.
	—			R. 51 T.	»	
61	—	(30)	—	L. 48 T.	»	»Regressive Zellen». Regeneration.
	—	Rinde		R. 34 T.	»	
66	—	15	—	L. 45 T.	»	Nekrose.» Regr. Zellen». Regeneration.
	—	Rinde		R. 30 T.	»	
72	—	—	—	R. 59 T.	»	»Regressive Zellen».
	—			L. 20 T.	»	Resorbiert.

Gruppe A. Exitus letalis nach 3 bis < 42 Stunden unter dem Bilde akuter Nebennierenin-suffizienz.

Nachdem sich das Tier von dem Trauma der Operation selbst erholt hatte, trat ein längerer oder kürzerer »freier Intervall» ein, während welchem keinerlei auffallende Störungen eintraten. Danach begannen die charakteristischen motorischen Störungen: Liegen mit ausgestreckten Extremitäten, den Kopf auf der Unterlage. Bei Beunruhigung kann es für einige Minuten die normale »sitzende» Stellung einnehmen, fällt aber bald wieder in seine schlaff ausgestreckte Stellung zurück. Die Atmung ist langsam und oberflächlich. Die bleichen kalten Ohren, deren Gefässe durch Pinselung mit Benzol oder Erwärmen über einer elektrischen Lampe nicht zur Füllung gebracht werden können, zeigen die Störung der Funktion des Zirkulationsapparates an. Bei Einschnitt über einer Ohrenvene fliesst stark venöses Blut langsam hervor oder es ist überhaupt unmöglich, eine Blutprobe, weder von Arterien oder Venen im Ohre zu erhalten, so dass man zu Herzpunktion oder Dekapitation schreiten muss. Blutdruckmessungen nach Backmans unblutiger Methode ergaben in diesem Stadium bei 2 untersuchten Fällen (Nr. 7 und 10) Werte von 30—40 mm Hg, während dieselben Tiere vor der Operation 60—100 mm Hg aufwiesen. Auch Hypoglykämie gehört bei vielen Fällen zu dem Bilde, das ich im folgenden näher besprechen werde. Agonal traten oft leichte Krämpfe auf.

Zu gruppe A wurden 4 Fälle hinzugerechnet, bei denen die eben genannten Symptome zwar nicht beobachtet waren (das Tier starb zu einer Zeit, wo es nicht unter ständiger Kontrolle stand), aber im übrigen alles darauf hindeutet, dass die Todesursache in Nebennierenwegfall zu suchen ist. Von den 15 zu dieser Gruppe gehörigen Tieren wurden bei 5 die Nebennieren definitiv entfernt. Bei 2 Fällen wurden jedoch von den vorher extirpierten Nebennieren kleinere Reste angetroffen, (höchsten 40 bezw. 20 mg bei Nr. 7 und 8), die makroskopisch den Charakter von Rinde hatten. Mikroskopische Untersuchung war hier nicht ausgeführt worden. Bei den übrigen 10 Tieren wurden die Nebennieren wohl transplantiert, die Obduktion ergab jedoch dass man nur bei einem von allen diesen Fällen lebende Parenchymzellen antraf. Wohl erwies sich bei Nr. 16 und 48 das älteste Transplantat makroskopisch als »eingeheilt», bei Nr. 16 jedoch in seiner Grösse merklich reduziert. Mikroskopisch konnten jedoch weder regressive Zellen noch Regenerationsgewebe angetroffen werden, sondern nur Bilder von Lipoidresorption (oder-Deposition) im Bindegewebe. Nur bei Nr. 25 zeigte die zona glomerulosa an einer kleinen, unbedeutenden Stelle färbbare Zellkerne. Geringe Reste (höchstens 20 mg) wurden bei 16 und 45 von der erstextirpierten und bei 16, 23, 25 und 84 von der letztextirpierten festgestellt. Akzessorische Nebennieren an anderer Stelle fand ich bei Obduktion in keinem dieser Fälle. Bei 7 Fällen war auch die zweite Nebenniere transplantiert worden. Wie schon erwähnt, lagen bei allen Fällen die Transplantate makroskopisch unverändert, frei in ihrer Hülle.

Die kritische Betrachtung des Nebennierenstatus der Tiere ergibt also: 1. Die in manchen Fällen am Platze der extirpierten Nebennieren angetroffenen geringen, höchstens 40 mg betragenden Mengen von Nebennierengewebe, die anscheinend grösstenteils aus Rinde bestanden, waren nicht ausreichend, um den Tod des Tieres unter dem gewöhnlichen Bilde von Nebenniereninsuffizienz zu verhindern. Es dürfte von Interesse sein, die Angaben von Biedl damit zu vergleichen, laut welchen Hunde und Kaninchen die Entfernung von $^7/_8$ der gesamten Nebennierensubstanz überleben, u. zw. wenn der Rest aus *Rinde* besteht; nach Bager ist bei erwachsenen Kaninchen — vom 7. Monate an — das Durchschnittsgewicht für beide Nebennieren zusammen 450—650 mg. Es wäre demnach zu erwarten, dass man durch das Zurücklassen von 60—80 mg Rinde mit einem gewissen Grade von Sicherheit den tötlichen Ausgang des Eingriffes verhindern könnte. Die Reste, die ich bei meinen Fällen bei der Obduktion antraf, waren sicher geringer.

2. Der tödliche Ausgang des Eingriffes konnte durch die Anwesenheit von früheren zur Gänze nekrotisierten Transplantate von Nebennierrinde, auch nicht in solchen Fällen, wo man bei der histologischen Untersuchung eine lebhafte Lipoidresorption vom Transplantat aus beobachtete, verhindert werden.

3. Auch die Reimplantation der zuletzt extirpierten Nebenniere konnte das Auftreten

der schweren Ausfallserscheinungen nicht verhindern.

Die beiden Fälle in *Gruppe B* sind hier von untergeordneter Bedeutung. Der Tod dieser 2 Tiere steht jedenfalls teilweise mit Komplikationen auf Grund der zweiten Nebennierenoperation im Zusammenhang. Bei Nr. 51 trat infolge technischer Fehler bei der Extirpation der rechten Nebenniere eine Thrombose der vena renalis auf, bei Nr. 26 eine Bauchdeckenphlegmone, ausgegangen von einem fremden Transplantate, auf.

Gruppe C. Hierher gehören 8 Tiere, die die 2. Operation bedeutend länger überlebten als die der Gruppe A (9—34 Tage), die sich aber nach diesem Eingriffe niemals vollkommen erholten, wie die der beiden folgenden Gruppen D und E. Nach der Operation trat bei diesen Tieren eine Periode von Anorrhexie und fortschreitender Abmagerung auf. Der totale Gewichtsverlust stieg bis 20—30 %. (Bezüglich Körpergewicht siehe Tab. XXVIII.) Bei vielen Fällen zeigte sich eine zunehmende Mattigkeit und Apathie. Die 3 Tiere, die nach der Operation von Schnupfen befallen wurden, hielten sich während der letzten Lebenstage nicht mehr rein, deren Schnauze waren beständig von eingetrockneten Sekretkrusten bedeckt. Die Schwierigkeit, aus den Ohrengefässen Blutproben zu erhalten, trat bei einigen Fällen schon ein bis zwei Tage vor dem Tode auf. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden die agonalen Symptome nicht beobachtet. Bei Nr. 90 bemerkte ich eine ausgesprochene Asthenie und Hypoglykämie; in der Agonie stellten sich Krämpfe ein. Bei vier Tieren dieser Gruppe traten nach der 2. Operation Infektionen auf. Bei zweien, 13 und 91, handelte es sich um einen leichten, bei Nr. 83 um einen bösartigeren Schnupfen. Nr. 92 hatte, abgesehen von einem verhältnismässig leichteren Schnupfen auch einige kleinere subkutane Abszesse im Gebiete der zuletzt gesetzten Operationswunde. Bei der Extirpation der Transplantate wurden auch diese ausgeschält. Bei dieser Manipulation wurde, obwohl die Abszesse durch Muskulatur gegen die Bauchhöhle vollkommen abgeschlossen waren, die letztere eröffnet; das schon herabgekommene Tier erholte sich nicht, sondern starb $1^1/_2$ Stunden nach dem Eingriffe.

Wenn auch bei diesen 4 Fällen die genannten Komplikationen zum tödlichen Ausgange beigetragen haben, kann man diesen bei den übrigen 4 nur der Entfernung der Nebenniere zuschreiben. Vollkommen gleichartige Fälle finden wir bei Hultgren & Andersson's Kaninchenmaterial, z. B. bei Nr. 21, welches Tier 13 Tage nach Extirpation der 2. Nebenniere starb und seit dieser Operation 20 % seines Gewichtes verloren hatte. Pende spricht bei Katzen und Hunden, nach Transplantation der einen Nebenniere ins grosse Netz, und nach vollkommener Entfernung der zweiten, von »insufficienza surrenale lenta». Die Tiere überlebten die letzte Operation 10—30 Tage und zeigten abgesehen von Anorrhexie und Abmagerung verschiedene nervöse Symptome, bis sich schliesslich die præagonalen Symptome — Hypothermie, Adynamie, Konvulsionen u. a. — einstellten. War dagegen Nekrose der Transplantate aufgetreten, starb das Tier innerhalb 1—4 Tagen. Ähnliche Fälle finden wir bei Hultgren & Andersson, z. B. lebten die Katzen Nr. 19 und 23 nach subtotaler Nebennierenextirpation 5 bezw. 10 Tage.

Unter solchen Umständen scheint es mir somit berechtigt, von einer Nebennierinsuffizienz mit *subakutem* Verlaufe zum Unterschied von der *akuten*, zu sprechen. Bei meinem Materiale lässt sich diese Einteilung ungezwungen durchführen. Bei dem Hultgren & Anderssons ist dagegen die Abgrenzung nicht so gut möglich.

Bei Betrachtung des Nebennierenstatus dieser Tiere ergibt sich folgendes: Nr. 13 hat einen »Rest» der linken Nebenniere von 22 mg. Bei Nr. 38 fand man mikroskopische Rindeninseln an Stelle der rechten Nebenniere. Bei No. 71 war keine Transplantation vorgenommen worden. Bei Nr. 38 war das Transplantat drei Tage nach der Transplantation der 2. Nebenniere entfernt worden und man fand lebendes Rindengewebe in beiden Transplantaten. Bei Nr. 90 ging ich nach 11 Tagen ebenso vor, und fand beide Transplantate nekrotisiert; doch fand ich hier Zeichen von lebhafter Resorption

und Organisation im älteren. Auch andere Fälle liessen lebendes Nierengewebe in ihren Transplantaten vermissen.

In *Gruppe D und E* habe ich alles in allem 16 Tiere eingeteilt, nämlich solche, die sich nach der Extirpation der 2. Nebenniere erholt hatten und diese Operation längere Zeit (1 Monat bis 1 Jahr) überlebten (Nr. 35 ausgen.) Während der unmittelbar auf die Operation folgenden Tage trat bei den Tieren in der Regel Anorrhexie, herabgesetzte Lebhaftigkeit und eine Gewichtsabnahme von 5—10 % auf, welch letztere jedoch nach 2—4 Wochen wieder verschwunden war. In einem Teile der Fälle konnte ein vorübergehendes Sinken der Blutzuckerwerte (s. u.) nachgewiesen werden. Während der folgenden Zeit unterschieden sich diese Tiere entweder gar nicht oder nur bei gewissen Funktionsproben von gewöhnlichen Tieren. Die 7 in Gruppe D eingeteilten Tiere gingen entweder infolge schwerer Infektionen oder solcher grösserer Eingriffe zugrunde, die auch bei normalen Tieren als lebensgefährlich zu bezeichnen sind. Dagegen sind die 9 in Gruppe E eingeteilten Tiere entweder nach Eingriffen, die für normale Tiere vollkommen ungefährlich sind, oder (Nr 72 ausgenommen) plötzlich, ohne dass irgend welche vorhergehende Krankheitssymptome nachgewiesen werden konnten, gestorben. Kaninchen 66 hatte die Transplantation der 2. Nebenniere 8, die Extirpation der Transplantate 7 Monate überlebt und während der gesamten Zeit normale Gewichtszunahme gezeigt. Eines Morgens lag es tot im Laboratoriumskäfig, in den es am vorhergehenden Abend zwecks Ausführung bestimmter Versuch gesetzt war. Irgendwelchen von aussen kommenden Schädigungen war das Tier nicht ausgesetzt gewesen. Die Obduktion ergab, abgesehen von den Nebennierenveränderungen, keinerlei Anhaltspunkte zur Erforschung der Todesursache. Ganz gleich war der Verlauf bei Nr. 61 und 75. Beim ersteren Tiere war das Herz auffallend schlaff, am Herzmuskel waren Zeichen von parenchymatöser Degeneration. Nr. 27 wurde einige Stunden, nachdem man es mit einem Weibchen zur Deckung zusammengebracht hatte, tot aufgefunden. Nr. 22 starb vier Stunden nachdem man es dazu brachte, sich müde zu laufen. Das gleiche geschah bei Nr. 90, das jedoch aus anderen Gründen in Gruppe C eingereiht wurde. Nr. 24 starb nach einer intravenösen Injektion von Thyroxin, 35 und 39 nach subkutaner Injektion von Insulin bezw. Diuretin, welche Medikamente normalen Tieren ohne ernstere Folgen in gleichen Gaben oft injiziert wurden.

Wie schon erwähnt, wurde bei epinephrektomierten Tieren auch schon früher eine derartig herabgesetzte Widerstandskraft gegen kleinere Eingriffe beobachtet. Der bösartige Verlauf von Infektionen bei einigen in Gruppe D angeführten Tieren deutet ebenfalls deren geschwächte Resistenz an. Bei den normalen Tieren im gleichen Stalle waren derartig schwere Infektionen äusserst selten. Auch bei gewissen Funktionsproben haben eine Anzahl operierter Tiere Abweichungen vom normalen ergeben, wovon ich später berichten werde.

Auf Grund dessen scheint mir kein Zweifel zu bestehen, dass sich epinephrektomierte Tiere bestimmt von den normalen unterscheiden (was gegenüber den entgegengesetzten Behauptungen verschiedener Verfasser hervorgehoben zu werden verdient; vergl. Kap. 1) Man dürfte zur Annahme berechtigt sein, dass bei diesen Tieren eine *latente Nebenniereninsuffizienz* besteht.

Eine Betrachtung des Nebennierenstatus innerhalb der jetzt behandelten Gruppe zeigt, dass zwei — Nr. 17 und 24 — noch beträchtliche Reste der letztextirpierten rechten Nebenniere behalten hatten, die rechte Nebenniere 145 bezw. 200 mg, d. i. mehr als die Hälfte des Durchschnittsgewichtes der rechten Nebenniere (nach Bager). Das gilt jedoch für die Obduktion. Wie gross der bei der 9 Monate früher erfolgten Operation zurückgelassene Rest war, kann nicht bestimmt angegeben werden. Er war jedenfalls bedeutend kleiner. (Dass zurückgelassene Nebennierensubstanz hypertrophierenkann, ist schon oft früher nachgewiesen worden: Stilling, Hultgren & Andersson u. a.) Zur Beurteilung der funktionellen Bedeutung der Transplantate eignen sich somit diese Fälle nicht. Also, bleiben 14

Tiere übrig. Von diesen wiesen 6 »Reste» oder akzessorische Nebennieren von der gleichen Grösse wie in Gruppe A auf. Bei 3 Tieren war keine Transplantation vorgenommen worden. Zwei von diesen (Nr. 75 und 6) sind unter den eben genannten 6 zu suchen. Bei einem dritten (Nr. 40) fehlte jede Spur von makroskopisch nachweisbarer Rindensubstanz. Bei 2 Tieren — 19 und 39 — fand ich die Transplantate resorbiert. In welchem Zustand das erste Transplantat bei der 2. Operation war, lässt sich selbstverständlich nicht entscheiden. In 3 Fällen, 35, 55 und 72, bestand das erste Transplantat ausschliesslich aus »regressiven Zellen». Die genannten Zellen neben regenerierter Rinde fand ich bei 5 Fällen, 63, 22, 27, 61 und 66. Schliesslich nur regenerierte Rinde in einem Fall, 73. Bei den zuletzt genannten 9 Fällen hatten 6, nämlich 35, 63, 22, 27, 72 und 73 keine andere Rindensubstanz als die in den Transplantaten, dagegen die drei übrigen auch »Reste» oder akzessorische Nebennieren bis zu höchstens 40 mg Gewicht.

Diese Übersicht zeigt, dass Kaninchen in einzelnen Fällen längere Zeit ohne makroskopisch nachweisbare Rindensubstanz leben können, was auch schon früher beobachtet worden ist (s. S. 6).

Unter solchen Umständen geben jedoch die genannten Fälle, die nur in den Transplantaten Rindensubstanz aufweisen, keinerlei Aufschluss über die funktionelle Bedeutung dieser Transplantate.

Bei 9 dieser Gruppe zugehörigen Tieren wurden die Transplantate späterhin extirpiert. Irgend welche besonderen Störungen im allgemeinen Status der Tiere haben sich im Anschluss an diesen Eingriff nicht gezeigt. Eine ungefähr der nach Op. 1 und 2 entsprechende Gewichtsabnahme wurde bei 19, 22, 27 wahrgenommen, eine länger dauernde bei Nr. 72. Nr. 22 zeigte ausserdem ein vorübergehendes Sinken des Blutzuckers ähnlich dem nach Op. 2 (s. unten).

2. Die funktionelle Bedeutung der Nebennierentransplantate

Zweifellos ist es v. Haberer mit bezüglich ihrer Funktion vollwertigen Resultaten gelungen, Nebennieren in die Nieren zu implantieren. Die bei diesen Versuchen verwendeten Hunde lebten in vielen Fällen mit ihren derartig dislozierten Nebennieren mindestens zwei Jahre lang und unterschieden sich in keiner Weise von normalen Tieren. Unter anderem scheinen sie Muskelanstrengungen nicht schlechter ertragen zu haben. Da Hunde ausnahmslos wenige Tage nach vollständiger Epinephrektomie sterben, kann dies schon genügend Beweis sein. Ausserdem konnte H. zeigen, dass sich das bekannte Bild von Nebenniereninsuffiziens einstellte, sobald man das Transplantat beseitigte. v. Haberer bediente sich jedoch einer Art gestielter Transplantation, — einen Teil der Nebennierenarterien liess er intakt, — wodurch ein Teil des Parenchymes — sowohl Rinde als Mark — lebensfähig blieb. Die Nebenniere ging dann in grosser Ausdehnung einen Prozess des Umbaues durch, und die ursprüngliche Gefässverbindung fiel in vielen Fällen der Atrophie anheim. Leider beachtete der Verfasser die Nervenverbindungen nicht, die sich nach späteren Untersuchungen als für die Funktion des Markes ausserordentlich wichtig erwiesen haben.

Bei freier Transplantation ins Oment glückte es Pende sowohl lebende Rinde als auch chromaffine Zellen zu erhalten. In funktioneller Hinsicht zeigten sich jedoch diese Transplantate als unzureichend, wenn auch vielleicht als nicht ganz bedeutungslos. Die Nebenniereninsuffizienz verlief bei diesen Tieren mehr subakut. Dagegen glaubt Busch und seine Mitarbeiter bei einer geringen Anzahl von Fällen (2 von über 60 Versuche mit Kaninchen) funktionierendes Transplantat bei freier Verpflanzung von Nebennierenstücken in die Nieren erhalten zu haben. Histologisch enthielten die Transplantate sowohl Rindengewebe als auch chromaffine Zellen; doch konnte durch Injektion des Extraktes in ein vagotomiertes Kaninchen keinerlei Einwirkung auf den Blutdruck festgestellt werden. Bei den zwei Fällen, die von obengenannten Verfassern als ein Beweis für die Funktion des Transplantates angesehen werden, war der Verlauf folgender: Nach Verpflanzung der einen Nebenniere in die Niere in erster Sitzung, wurde die zweite

Nebenniere ganz entfernt, Die Tiere überlebten die Eingriffe, starben aber 3—4 Tage nach Extirpation der Niere mit dem Transplantat unter Erscheinungen von Muskelschwäche und "tremor on exertion". Bei der Obduktion wurde kein Nebennierengewebe mehr angetroffen. Da nun Kaninchen die vollständige Entfernung der Nebennieren überleben können, aber, wie im Vorhergehenden beschrieben, für verschiedene Eingriffe sehr empfindlich sind, beweist dies doch nicht mit Sicherheit, dass gerade die Entfernung des Transplantates den Tod der Tiere verursacht hat. Die zahlreichen anderen Forscher, die sich mit Verpflanzungen beschäftigten, haben sich mit den histologischen Untersuchung der Transplantate begnügt.

Die früher angemerkte Tatsache dass ein Teil der Kaninchen eine totale Epinephrektomie für längere Zeit überleben kann, erschwert die Beurteilung der funktionellen Bedeutung der Transplantate. Nur ein viel grösseres Material würde eine sichere Beweisführung ermöglichen. Doch scheint mir schon aus meinem Material mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass doch eine funktionelle Einwirkung vorlag. Rechnet man die beiden Tiere in Gruppe B. mit grossen Nebennierenresten ab, bleiben 37 Fälle übrig. Von diesen 37 wurde an 28 Transplantation vorgenommen. Mit Rücksicht auf den klinischen Verlauf und den Zustand der Transplantate verteilen sich die Fälle somit:

Tabelle III

	Mit Transplantat			Ohne Transplantat
	Gesamtzahl	"Lebend"	Nekrotisiert oder resorbiert	
Akute Nebenniereninsuff. (Gruppe A)	10	1	9	5
Subakute Nebenniereninsuff. (Gruppe C)	7	1	6	1
Überlebende (Gruppe D & E)	11	9	2	3
Summe	28	11	17	9

Von 9 Fällen an denen keine Transplantation vorgenommen wurde, überlebten 3 oder 33 % den Eingriff, von 28 mit Transplantaten 11, oder 39 %, also kaum ein günstigeres Resultat als ohne Transplantation. Nimmt man jedoch auf den Zustand der Transplantate bei der Obduktion Rücksicht, stellt sich die Sache anders: Bei 11 Fällen wies das erste Transplantat überlebende Rindenzellen ("regressive Zellen" miteingerechnet) oder Regenerationsgewebe auf. 9 von diesen 11, also 82 % überleben die Eingriffe, während je ein Fall an akut erbezw. subakuter Nebenniereninsuffizienz zu Grunde geht. Bei dem zu A gehörigen Falle fand man einen ganz geringen Rest überlebender Rinde (Nr. 25); bei dem zu C gehörigen war das Transplantat schon nach 3 Tagen entfernt worden. Von 17 Fällen mit nekrotischem oder resorbiertem Transplantat überlebten nur 2 bezw. 12 %. (Die Transplantate waren bei diesen Tieren resorbiert; es ist demnach nicht ausgeschlossen, dass zur Zeit der zweiten Operation überlebende Rindenzellen vorhanden waren.) Rechnen wir die letztgenannten 17 Fälle zu denen, wo keine Transplantation vorgenommen wurde, erhalten wir 26 Fälle, welche sich mit 21 bezw. 80 % auf die Gruppen A und C verteilen, während 5 bezw. 20 % den Eingriff überleben, also die gleiche Zahl, zu der Mauerhofer und Stewart & Rogoff kamen. Es scheint, dass die kleinen, in der Bauchhöhle angetroffenen Nebennierenreste (bezw. akzessorische Nebennieren) keinerlei Bedeutung hatten. Derartige Gebilde fand ich bei 9 von 23 in Gruppen A und C verzeichneten Tieren, von den 14 überlebenden bei 6. Von den 9 überlebenden mit "lebenden" Transplantaten wiesen nur 3 derartige Reste auf.

Es schien mir nicht nur ein Zufall, dass ein so grosser Teil der mit lebendem Transplantat versehenen Tiere die Extirpation der zweiten Nebenniere überlebte. Im Gegenteil glaube ich, dass diese Transplantate teilweise die Funktion der Nebennieren übernehmen und dadurch das Tier von den schwerwiegenden Folgen, die der akute Nebennierenwegfall sonst verursacht, schützen können. Da diese Transplantate keine Marksubstanz enthielten,

bekräftigt dies natürlich auch teilweise die Ansicht, dass gerade durch den Rindenwegfall die schweren Folgen der Nebennierenextirpation verursacht werden. Einigermassen gegen den eben gezogenen Schlussatz spricht jedoch die Tatsache, dass die Exstirpation der Transplantate keinerlei schwerwiegenden Folgen hatte. Wie schon früher erwähnt, hat man angenommen, dass die Möglichkeit, eine doppelseitigen Epinephrektomie überleben zu können, durch das Zurückbleiben von in diesen Fällen vorhandenen akzessorischen Nebennieren (Rinde!) bedingt ist. Da es nun tatsächlich vorkommt, dass viele Tiere den Eingriff überleben, ohne dass man makroskopisch irgendwelche Rindensubstanz entdecken kann, muss man sich zur Annahme von mikroskopischen Interrenalorganen bequemen. Mit gleich grossem Rechte kann man jedoch auch annehmen, dass sich bei Tieren, die die Epinephrektomie überleben, andere Organe ihre Funktion den veränderten Bedingungen anpassen — entweder indem Organe vikariierend eintreten, oder die Antagonisten ihre Tätigkeit verändern und sich nach dem neu eingetretenen Gleichgewichtszustande zu richten vermögen. Die Rolle der Transplantate wäre nach der letzten Annahme somit, diesen Übergang weniger plötzlich zu gestalten, indem sie einen kleineren Teil der Nebennierenrindenfunktion aufrechterhalten.

Die Verpflanzungen wurden vor allem zwecks Herabsetzung der Mortalität vorgenommen. Dieses Ziel wurde jedoch nur teilweise erreicht. Bei Tieren mit Transplantaten war bei meiner Untersuchung der Prozentsatz der Überlebenden nicht höher als innerhalb der kleinen Gruppe ohne Transplantation, aber nahezu doppelt so gross als in dem früheren grösseren Material. Doch kann man, soweit die Transplantation anatomisch geglückt war, die funktionellen Resultate als gute bezeichnen. Die Übersicht auf Seite 25 zeigt, dass man überlebende Transplantate bei ungefähr 40 %, Regenerationsgewebe bei ungefähr 20 % erhalten hat. Das letztere trifft besonders bei jungen Versuchstieren zu. Darin liegt ein Fingerzeig, dass man durch Wahl geeigneter Tiere noch günstigere Resultate erhalten könnte. Vielleicht können diese meine Erfahrungen für die Erforschung der Funktion der Nebennierenrinde von Bedeutung werden.

3. Der Blutzucker

a) Der physiologische Blutzuckergehalt beim Kaninchen. Bang erhielt bei 40 Tieren einen Durchschnittswert von 0.10 %, Stenström bei 60 Tieren 0.11 % mit Variationen zwischen 0.07 bis 0.16 %. Die untenstehende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung von 119 Werten, die an 30 verschiedenen nicht operierten Tieren meines eigenen Materiales erhalten wurden. Von 8 Tieren ist nur je ein Wert angegeben, von den übrigen mehrere, bis zu 14. Nur solche Proben, die als unter physiologischen Verhältnissen entnommen gelten können, wurden hier eingereiht. Mindestens 2 Tage seit den letzten leichteren und längere Zeit nach solchen Eingriffen, die eventuell länger dauernde Folgen nach sich ziehen konnten (z. B. Thyroxininjektion), mussten verflossen sein. Bei 51 Fällen hatten die Tiere vor der Untersuchung 12—24 Stunden gefastet, während alle anderen Blutentnahmen an während der ganzen Zeit normal gefütterten Tieren (Heu und Hafer) vorgenommen wurden. Die erste Gruppe zeigt eine Variation zwischen 0.060 und 0.130 % mit einer Mittelzahl von 0.085 % und einem Mittelfehler der Mittelzahl von ± 0.0019 %. Die letztere Gruppe schwankt zwischen 0.070 und 0.130 %. Die Mittel-

Tabelle IV

Blutzucker %	0.060	0.070	0.080	0.090	0.100	0.110	0.120	0.130	Mittelzahl
Nach 12—24 St. Hunger	3	8	16	13	9	1	—	1	0.085 ± 0.0019
Ohne vorhergehenden Hunger...	—	8	18	14	18	7	1	2	0.091 ± 0.0017
								Differenz	0.006 ± 0.0025
Gesamtzahl	3	16	34	27	27	8	1	3	0.089 ± 0.0013

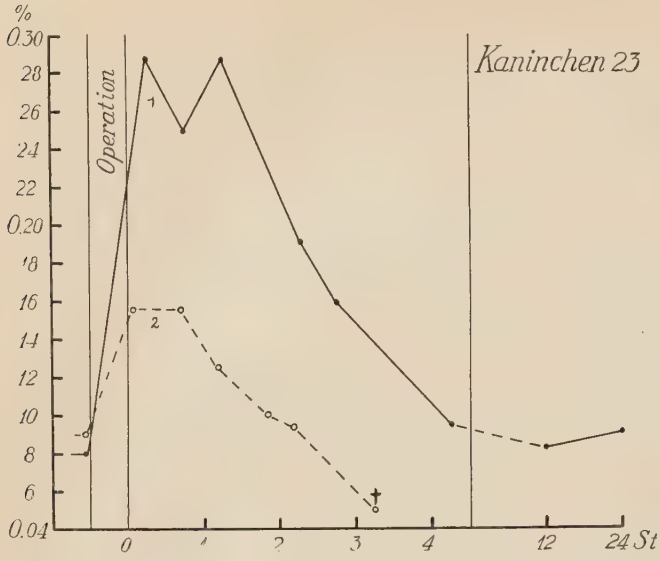

Fig. 7. Die Operationsglykämie nach der 1. (linksseitigen) und nach der 2. (rechtsseitigen) Nebennierenextirpation bei Kaninchen 23

zahl ist hier 0.091 % mit einem Mittelfehler von ± 0.0017 %. Die Differenz zwischen diesen beiden Mittelzahlen, 0.006, ist kaum mehr als doppelt so gross als ihr Mittelfehler (±0.0025). Eine merkbare Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel scheint die Verdauung daher nicht zu haben. Zusammengenommen geben beide Gruppen eine Mittelzahl von 0.089 %. Die Aussenvarianten sind 0.06 und 0.13 %, aber nur einige wenige überschreiten die Grenzwerte von 0.07—0.11 %. Die Dispersion der Serie ist ± 0.014 %. Vergleicht man die bei einem und demselben Tiere zu verschiedenen Zeiten erhaltenen Werte, erhält man jedoch geringere Schwankungen: Bei Nr. 24, 25, 34, 37, 45, 47, 48, 62, 72 sind mindestens 5 Bestimmungen an jedem Tier ausgeführt worden. Nur 62 und 25 variieren innerhalb so weiter Grenzen wie 0.05 bezw. 0.06 %. Alle anderen innerhalb 0.02—0.04 %.

Stenström bestimmte in 10 Fällen den Blutzuckergehalt von Stunde zu Stunde am gleichen Tage bei Tieren die keinerlei störenden Einflüssen ausgesetzt waren. Die Blutzuckerwerte variierten innerhalb so enger Grenzen wie 0.01 bis 0.02 %, ausnahmsweise doch bis 0.04 %. Ich selbst habe bei einem meiner Tiere (Nr. 19) den Blutzuckergehalt während einer 30-stündigen Hungerperiode verfolgt und konnte Veränderungen zwischen 0.071—0.085 % feststellen. Die darauf folgende Fütterung mit Hafer steigerte den Blutzucker bis 0.101 %. Während dieser für die Konstanz der Blutzuckerwerte ungünstigen Verhältnisse, erhält man somit keine grössere Variation als innerhalb 0.030 %.

Diese physiologische Variabilität des Blutzuckers erschwert selbstverständlich die Beurteilung der experimentell hervorgerufenen Veränderungen. Besonders zweifelhaft ist der Wert einer einzigen Bestimmung. Als untere Grenze für den normalen Blutzuckergehalt habe ich 0.06 % erhalten. Niedrigere Werte können als subnormale bezeichnet werden. Die obere Grenze (0.13 %) ist bei dieser Untersuchung von geringerer Bedeutung. Hier handelt es sich im allgemeinen darum, solche Werte zu vergleichen, die man innerhalb kürzerer Zeit von einem und demselben Tiere erhalten hat. Mit Rücksicht auf die unter solchen Verhältnissen (wie vor allem in Stenströms Arbeit) bestehenden physiologischen Variationen kann man Differenzen von 0.02 % und darunter keine entscheidende Bedeutung beimessen.

Nach Extirpation (bezw. Verpflanzung) der einen Nebenniere zeigt der Blutzucker nach 46 an 23 Tieren vorgenommenen Bestimmungen den gleichen Mittelwert als bei nicht operierten Tieren (s. Tab. VI, S. 36; Differenz + 0.001 ± 0.0026 %).

b) Die Operationsglykämie nach Nebennierenextirpationen und nach operativen Eingriffen an epinephrektomierten Tieren. Die Angaben über die an einer Anzahl Fälle nach Operationen ausgeführten Blutzuckerbestimmungen sind in der Tabelle XXVIII verzeichnet. Hier sollen nun einige Betrachtungen bezügl. der Wirkungen der verschiedenen Eingriffe

angestellt werden. Das Diagramm Fig. 7 zeigt zunächst die Schwankungen des Blutzuckerspiegels bei Kaninchen 23 nach Transplantation der linken Nebenniere in den Hoden, ausserdem die Veränderungen der Blutzuckerwerte nach einer 2. Operation, bei der die rechte Nebenniere extirpiert, in eine Tasche zwischen die Bauchmuskeln implantiert und der ductus pancreaticus unterbunden wurde. $3\,^1/_4$ Stunden nach der letzten Operation starb das Tier unter dem Bilde der charakteristischen motorischen Störungen. Wie aus dem Diagramme hervorgeht, steigt der Blutzucker während der ersten Operation von 0.080—0.288 %, welcher Wert darnach nicht mehr überschritten wird. Entsprechend der 2. Stunde nach der Operation fällt die Kurve definitiv und hat ihr ursprüngliches Niveau ungefähr 4 Stunden nach Schluss der Operation erreicht. Während der 2. Operation ist die Steigerung lange nicht so stark — von 0.090—0.156 %; auch erfolgt die Rückkehr zum ursprünglichen Werte innerhalb 2 Stunden. (Eine Blutprobe aus der Carotis eine Stunde später, unmittelbar nach dem Tode des Tieres ergab 0.05 %).

Bezüglich der Steigerung des Blutzuckers während der Operation können bei 11 Tieren Vergleiche zwischen erster und zweiter Nebennierenextirpation angestellt werden. (Nr. 19, 21, 23, 24, 26, 27, 38, 39, 40, 47 und 50). Ausserdem bestehen bei einer Anzahl Fälle gleichartige Beobachtungen über die Einwirkungen späterer Eingriffe (Extirpation der Transplantate u. a.). Die nächstfolgende Tabelle V zeigt eine Zusammenstellung dieser Tatsachen.

Die Tabelle zeigt, dass das Verhalten wie wir es bei Nr. 23 sahen, Regel ist, Nur ausnahmsweise steigt der Blutzuckerwert bei der 2. Operation gleich stark (Nr. 50) oder stärker (Nr. 21). Bei Nr. 21 ist das Ansteigen bei der ersten Operation ungewöhnlich gering, bei der 2. nicht grösser als bei vielen anderen Fällen. Bei Nr. 50 liegt bei beiden Eingriffen eine relativ hohe

Tabelle V

Kaninchen Nr.	Nebennierenextirpation					Spätere Eingriffe		
	Nr. 1			Nr 2				
	Seite	Blutzucker %		Blutzucker %		Art d. Op.	Blutzucker %	
		vor	nach	vor	nach		vor	nach
17	L	—	—	0.086	0.121	1) Ext. d. Trpl. (keine Narkose)	0.080	0.142
						2) Unterbindung d. duct. pancr.	0.075	0.128
						3) Kauterisation des Pancreas	0.090	0.125
19	R	0.090	0.235[1]	0.084	0.113[1]	1) Ext. d. Hoden	0.081	0.099[1]
						2) Laparotomie	0.070	0.096[1]
21	L	0.088	0.120[2]	0.078	0.162[2]			
22	L	—	—	0.080	0.100	Ext. d. Trpl.	0.080	0.114
23	L	0.080	0.288	0.090	0.156			
24	L	0.100	0.225	0.100	0.150	» » »	0.116	0.150
26	L	0.104	0.270	0.090	0.140			
27	L	0.130	0.180	0.070	0.110	» » »	0.080	0.076
35	L	—	—	0.116	0.140	» » »	0.125	0.143
				(nach 1 St. 0.210)				
38	L	0.131	0.160	0.100	0.109	» » »	0.123	0.180
39	R	0.070	0.166	0.103	0.131			
40	R	0.093	0.246	0.116	0.176			
47	L	0.095	0.350[3]	0.094	0.250[3]			
50	L	0.103	0.206[3]	0.087	0.206[3]			

[1] $^1/_2$ St. nach Beendigung d. Op.
[2] 1 St. nach Beendigung d. Op.
[3] Keine Narkose.

Steigerung vor. Hier, sowie bei Nr. 47, wurde ohne Narkose operiert. Bei späteren Eingriffen zeigte es sich, dass die Blutzuckervermehrung gleich gross war als bei der 2. Operation. Bei Nr. 38 ist sie sogar etwas grösser als bei der ersten Nebennierenextirpation. Bei diesem Tiere wurde die dritte Operation unter ganz leichter Narkose ausgeführt und dauerte aus äusseren Gründen verhältnismässig lange. Bei Nr. 17 und 19 wurden nach vollendeter Epinephrektomie ihrem Umfange nach der genannten Operationen gleichwertige Eingriffe vorgenommen (Laparatomie zur Unterbindung des ductus pancreaticus, was jedoch bei Nr. 19 auf Grund von Adhärenzen missglückte). Trotzdem erhielt ich eine unbedeutende Blutzuckersteigerung. In den übrigen Fällen sind die späteren Eingriffe (Extirpation der Transplantate) ihrer Ausdehnung nach nicht mit dem ersten zu vergleichen.

Mit den in der Tabelle angegebenen Ausnahmen (Nr. 19 und 21) bezeichnet der Blutzuckerwert "nach der Operation" den einer unmittelbar nach Lösung des Kaninchens vom Operationsbrett entnommenen Blutprobe. Dieser Zeitpunkt fällt 20—30 Minuten nach die Unterbrechung des Blutkreislaufes in der Nebenniere.

Schon früher habe ich die verschiedenen Momente — Affekt, Reizung der zentripetalen Nerven, Abkühlung, Asphyxie, Narkose — die zur Entstehung einer Operationsglykämie beitragen, hervorgehoben; viele Verfasser, zwar nicht alle, seien zur der Auffassung gekommen, dass die Hyperglykämie — wenigstens teilweise — durch die Nebennieren bewirkt wird. Dass hierbei aber auch ein anderer Mechanismus als der der Nebennieren in Tätigkeit tritt, zeigen, abgesehen von den früher erwähnten Untersuchungen, auch Beobachtungen bei meinen Versuchen: auch bei ihrer Nebennieren (bezw. ihres Nebennierenmarkes) vollständig beraubten Tieren erhält man nach operativen Eingriffen eine sichere Steigerung der Blutzuckerwerte. Doch glaube ich, dass der in der Regel bedeutende Unterschied der Einwirkung auf den Blutzucker durch die zuerst erfolgte Extirpation der Nebennieren einerseits, und durch die folgenden Eingriffe andererseits nur dadurch erklärt werden kann, dass die Nebennieren normalerweise an der Zuckermobilisation unter dem Einfluss operativer Eingriffe Anteil haben. Während der gesamten ersten Operation ist eine andauernd intakte Nebenniere vorhanden, die durch gesteigerte Adrenalinsekretion auf die während der Operation tätigen Reize reagieren kann. Bei der 2. Operation vermögen diese nur während einer kürzeren Zeit zu Beginn der Operation auf die Nebennieren einzuwirken, bezw. die letztere zu Abgabe von Inkret an das Blut zu veranlassen. Bei den späteren Eingriffen ist auch dies ausgeschlossen. Gegen die Ansicht, dass der Unterschied auf verschiedenem Glykogengehalt der Leber beruhen könne, scheint folgende Tatsache bestimmt zu sprechen, nämlich, dass dieser Unterschied auftritt, obwohl zwischen der ersten und zweiten Operation eine verhältnismässig lange Zeit verflossen ist, und die Tiere ihr normales Gewicht wieder erlangt haben. Irgendwelche Anhaltspunkte, dass die Fähigkeit, Glykogen abzulagern, nach einseitiger Epinephrektomie für längere Zeit gestört würde, scheinen frühere Forscher niemals gefunden zu haben. Aber auch bei Tieren, die eine vollständige Epinephrektomie längere Zeit überlebten, hat man — wie schon früher erwähnt — normale Glykogenmengen nachgewiesen. Auch bei den späteren Operationen scheint die Ursache für die schwache Blutzuckerreaktion nicht in vermindertem Glykogenvorrat zu liegen.

c) *Der Blutzucker bei Tieren, die an akuter Nebenniereninsuffizienz gestorben sind.* Die für diesen Zustand gewissermassen charakteristische Blutzuckersenkung zeigt sich auch bei der Mehrzahl meiner Fälle, die der Untersuchung unterzogen wurden (siehe Kaninchen 10, 16, 21, 23, 34, 47, 50, 84, Tab. XXVIII und S. 32, 43 u. 45).

Bei Nr. 47 ist jedoch zur Zeit des Todeseintritts die Operationsglykämie, die hier relativ hochgradig war (Max. 0.25 %), noch nicht vollständig abgeklungen. Auch Nr. 25 zeigt in der Agone einen normalen Blutzuckerwert, die übrigen Fälle zeigen sub-

normale Werte (< 0.06 %). Der niedrigste Wert, — 0.032 % — wurde bei Nr. 34 beobachtet, welches Tier jedoch schon vor der Operation einen beachtenswert niedrigen Blutzuckerwert aufwies. Noch niedrigere Werte als diese finden wir in älteren Untersuchungen angegeben, besonders in solchen Fällen (vgl. Freund & Marchand) wo der Tod relativ lange nach der Operation eintrat. Bei meinen Fällen, die die letzte Operation lange überlebten, schloss ich jedoch die Beobachtungen relativ früh ab.

d) *Der Blutzucker bei Nebenniereninsuffizienz mit subakutem Verlauf.* Im Übersichtsprotokolle sind die Beobachtungen über den Blutzucker an 6 Tieren, die nach ausgeführter Nebennierenextirpation ein Krankheitsbild mit subakutem Verlauf darboten, angegeben: Anorrhexie, Abmagerung, in einem Teile der Fälle Komplikation mit Infektionen (s. Nr. 13, 38, 82, 83, 90, 92.)

Der Mittelwert für sämtliche an diesen Tieren ausgeführte Bestimmungen beträgt, wie aus Tab. VI hervorgeht 0.081 % (hier sind die *vor* 4 Tagen nach dem letzten operativen Eingriff entnommenen Proben nicht mit eingerechnet). Genannter Wert liegt 0.008 % unter dem Mittelwert für nicht operierte Tiere, aber da die Differenz mit einem Mittelfehler von ± 0.0042 % behaftet ist, kann diese nicht als feststehend angesehen werden. Das Durchschnittsniveau für den Blutzucker weicht bei diesen Tieren nicht nennenswert von dem der normalen Tiere ab. Beim Durschsehen der Tag für Tag erhaltenen Werte bei einer Anzahl dieser Tiere, kommen wir zu der Auffassung, dass der Blutzucker hier eine gewisse Tendenz zu sinken hat.

Kaninchen 13: Unmittelbar nach der 2. Operation erhält man einen Blutzuckerwert von 0.088 %; früher gefundene Normalwerte sind 0.070 und 0.096 %. Die eben genannte Operation hat ein merkliches Sinken zur Folge (0.054 %, 28 Stunden post. op.), aber die später erhaltenen Werte sind etwas hoch, bezw. normal (3—8 Tage post op.). Bei der letzten Untersuchung, 27 Tage nach der Operation und 7 Tage ante mortem, erhält man wieder einen tiefen Wert, 0.057 %.

Bei *Kaninchen 38* liegen die Normalwerte relativ hoch: 0.10—0.131 %. Ein unbedeutendes vorübergehendes Sinken beobachtet man 9 Stunden nach der 2. Nebennierenextirpation. Nach der 3 Tage später erfolgten Extirpation des Transplantates schwankt der Blutzucker zwischen und etwas ausserhalb der Grenze der Normalwerte. Die letzte Beobachtung, zwei Tage ante mortem ergibt 0.095 %.

Die *Kaninchen 82, 83 und 92* zeigen nach der letzten Nebennierenextirpation stetig fallende Blutzuckerwerte, ohne dass dabei die letzte Beobachtung, die bei allen dreien innerhalb des letzten Lebenstages gemacht wurde, irgendwie ausgesprochene hypoglykämische Werte ergibt. Bei 92, wo die letzte Probe in der Agone entnommen wurde, war jedoch dem Tode gerade ein operativer Eingriff vorausgegangen.

Bei *No. 90* wurde der Tod wahrscheinlich durch einen Versuch in der Tretbahn beschleunigt; doch starb das Tier erst am darauffolgenden Tage (nach 22 Stunden). Das Tier bot damals ein mit der akuten Nebenniereninsuffizienz vollkommen übereinstimmendes Bild dar. Der Blutzucker zeigt extrem niedere Werte: 0.022 % in Proben vom Ohre, 0.028 % in Proben vom Herzen. Die roten Blutkörperchen zeigen merklich hohe Werte, doch nicht höhere als die 2 Tage früher erhaltenen, bei damals normalem Blutzucker.

Bei *Ratte No. 10* wurde doppelseitige Epinephrektomie in 2 Sitzungen mit einem Zeitinterwall von 2 Monaten ausgeführt. Nach der letzten Operation konnte man während der ersten 7 Tage keine anderen Störungen als Abmagerung und herabgesetzte Muskelarbeitsfähigkeit feststellen (s. u.). Am 8. Tage ausgesprochene Asthenie mit Blutzuckerwert 0.023 %. Dieser Fall ist vollständig analog dem von Kaninchen 90.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei subakutem Verlauf der Blutzucker eine gewisse Tendenz zeigt, langsam und ständig gegen die subnormalen Werte hin zu fallen, aber dass eine ausgeprägte Hypoglykämie nur in der Agone, gleichzeitig mit

dem der ausgesprochenen Nebennieren insuffizienz analogen Symptomenbild, auftritt.

e) *Der Blutzucker nach erfolgter Epinephrektomie bei Tieren, die diesen Eingriff überleben.* Nachdem die durch die 2. Nebennierenextirpation hervorgerufene (gewöhnlich leichte) Hyperglykämie abgeklungem ist, tritt bei all den Fällen, die genügend beobachtet wurden, *ein vorübergehendes Sinken des Blutzuckers* unter den vor der Operation beobachteten Wert auf. (s. Kaninchen Nr. 17, 19, 22, 24, 26, 27, 35, 39, 40, und die früher besprochenen 13 och 38, insgesamt 11 Fälle). Die Verminderung der Werte ist jedoch ziemlich gering. Bei 8 Fällen beträgt die Differenz zwischen 0.020 und 0.034 %, bei 3 Fällen (22, 27, 38) noch weniger, 0.007 und bis 0.014 %. Nur bei 5 Fällen ist der nach der Operation beobachtete niedrigste Wert niedriger als der etwas früher am gleichen Tiere beobachtete Normalwert (»Ruhewert»). Der Minimalwert wurde im allgemeinen 3—10 Stunden, bei 2 Fällen so spät wie 21 bezw. 28 St. nach der Operation beobachtet.

Dieses Sinken des Blutzuckers scheint jedoch ausgeprägter und regelmässiger nach der zweiten Nebennierenextirpation aufzutreten. Bei den Fällen, wo der Blutzuckerwert nach der ersten Epinephrektomie beobachtet wurde, konnte kein Sinken unter den Anfangswert festgestellt werden (21, 23, 39, 40 und 47) oder betrug nur 0.015—0.018 % (10, 38, 50). Bei keinem dieser Fälle fiel der Blutzucker unter den niedrigsten früher beobachteten Normalwert. Nur in einem Falle (ein hier nicht angeführtes Tier, Nr. 18, welches gleich nach der 2. Operation verunglückte) erhielt ich 19 Stunden nach der 1. Nebennierenextirpation ein Sinken um 0.030 % unter das Niveau vor der Operation (0.101 %), was ein schwaches Sinken unter den niedrigsten früher beobachteten Wert (0.081 %) ergibt.

Nach der geschilderten unmittelbar auf die 2. Nebennierenextirpation folgenden Schwankungen des Blutzuckergehaltes sehen wir, dass sich der Blutzucker auf gleichem Niveau erhält, mit Variation innerhalb der gleichen Grenzen wie vor der vollständigen Entfernung der Nebennieren von ihrem normalen Platze. Die Extirpation der Transplantate hat, wie schon früher erwähnt, eine leichte Operationshyperglykämie zur Folge;

Tabelle VI

Blutzucker %	a	b	c	d	e
			Die 2:e Nn. extirpiert (transplantiert)		
	Nicht operierte Tiere	Eine Nn. extirpiert (transplantiert)	Subacute Nn. insuffizienz	Überlebende mit Transpl.	Überlebende ohne Transplantate
0.140	—	—	—	1	—
0.130	3	—	—	—	—
0.120	1	2	—	1	—
0.110	8	5	1	1	1
0.100	27	10	2	2	2
0.090	27	13	3	6	7
0.080	34	11	2	10	10
0.070	16	1	5	2	6
0.060	3	4	2	—	—
Anzahl Bestimmungen	119	46	15	23	26
» Tiere	30	23	6	8	6
Mittelw.	0.089 ± 0.0013	0.090 ± 0.0022	0.081 ± 0.0040	0.089 ± 0.0034	0.083 ± 0.0021 %
Dispersion	± 0.0142	± 0.0148	± 0.0153	± 0.0163	± 0.0105 %
		Diff. (a—b)	Diff. (a—c)	Diff. (a—d)	Diff. (a—e)
		0.001 ± 0.0026	— 0.008 ± 0.0042	0.000 ± 0.0036	— 0.006 ± 0.0025

Anmerkung: In e. sind sowohl die Bestimmungen an von Anfang an beiderseitig epinephrektomierten Tieren eingereiht, als auch die, solcher Tiere, deren Transplantat extirpiert waren. Bestimmungen früher als 6 Tage nach der Laparotomie, bezw. 4 Tage nach Extirpation des Transplantates sind in diese Zusammenstellung nicht aufgenommen.

bei 2 Fällen trat im Anschluss an diese ein merkliches aber vorübergehendes Sinken auf (Nr. 22 und 35 um 0.02 bezw. 0.029 %), während bei den übrigen Fällen der Initialwert um weniges überschritten wurde (Nr. 17, 19, 27, 61 und 66). Darnach zeigt das Blutzuckerniveau (s. besonders Tab. VI) kein sicheres Abweichen von dem normaler Tiere.

Dass Kaninchen, die eine Totalepinephrektomie überlebten, normale Blutzuckerwerte aufweisen, ist auch schon früher konstatiert worden. Auch transitorische Blutzuckersenkungen, gleich nach Ausführung von Epinephrektomie, sind u. a. von Freund & Marchand, Sakaguchi und Mitarbeiter, Kisch, Bornstein & Gremels beschrieben. Die letztgenannten Verfasser fanden eine derartige transitorische Hypoglykämie bei partiell epinephrektomierten Hunden gleichzeitig mit anderen Störungen, die nach vollständiger Nebennierenextirpation auftreten, nämlich Steigerung der Atmungsfrequenz und Lungenventilation, Sinken der alveolären Kohlensäurespannung, Erhöhung des Hämoglobinwertes (aber keine Störung der Körpertemperatur und Beweglichkeit). Da nun bei meinen Versuchen das Sinken der Blutzuckerwerte, sowohl konstanter als auch ausgesprochener nach der 2. Operation auftritt, glaube ich im Gegensatz zu Sakaguchi annehmen zu können, dass dieses Sinken nicht der nach sonstigen operativen Eingriffen bisweilen auftretenden Hypoglykämie gleich zu stellen ist, sondern (im Einklange mit Kisch) als ein durch den vollständigen Wegfall der Nebennieren hervorgerufenes transitorisches Insuffizienzsymptom zu betrachten ist. Die Anorrhexie und die allgemeine Apathie der Tiere gleich nach der 2. Operation, sind Symptome, welche der eben angedeuteten Erklärung nicht widersprechen, wenn sie auch auf Grund ihrer Vieldeutigkeit nicht genügen, eine positive Behauptung aufzustellen.

Zusammenfassung:

1. Operationshyperglykämie tritt auch nach vollständiger Entfernung der Nebennieren auf. Sie ist jedoch stärker, wenn das Tier noch eine Nebenniere besitzt (bei der ersten Nebennierenextirpation) als nach Entfernung beider von ihrem normalen Platze (Extirpation oder Transplantation), was alles darauf hindeutet, dass die Nebennieren bei dem normalen Mechanismus dieser Hyperglykämieform eine Rolle spielen, aber dass der Impuls ausserdem auch auf anderen Wegen zur Leber gelangt.

2. Bei Tieren die die 2. Nebennierenextirpation länger überlebt haben, wurde bei vielen Fällen während des ersten Tages nach der Operation eine vorübergehende Hypoglykämie beobachtet, welche möglicherweise als ein transitorisches Insuffizienzsymptom zu deuten wäre.

3. Bei Nebenniereninsuffizienz mit subakutem Verlauf hat der Blutzucker manchesmal die Tendenz zur Senkung gegen subnormale Werte gezeigt. Doch wurde erst in der Agone eine ausgeprägte Hypoglykämie beobachtet.

4. Tiere, welche doppelseitige Epinephrektomie überlebten, zeigten eine mit normalen Tieren übereinstimmenden Blutzuckergehalt (in Ruhe). Dies gilt sowohl für Tiere, die mit Rindentransplantaten versehen waren, als für solche, die keine solche hatten.

IV. Der Blutzucker nach peroraler Zuckerzufuhr

(Die alimentäre Blutzuckerreaktion)

1. Methodik

Bei den Versuchen wurde chemisch reiner Traubenzucker verwendet, der mittels einer Magensonde in Form von 20 %-iger Wasserlösung, ex tempore zubereitet, zugeführt wurde. Um das Zusammentreffen einer emotionellen mit einer alimentären Hyperglykämie zu vermeiden, wurden die Tiere Vorübungen in Sondenfütterung unterworfen, bevor mit den eigentlichen Versuchen be-

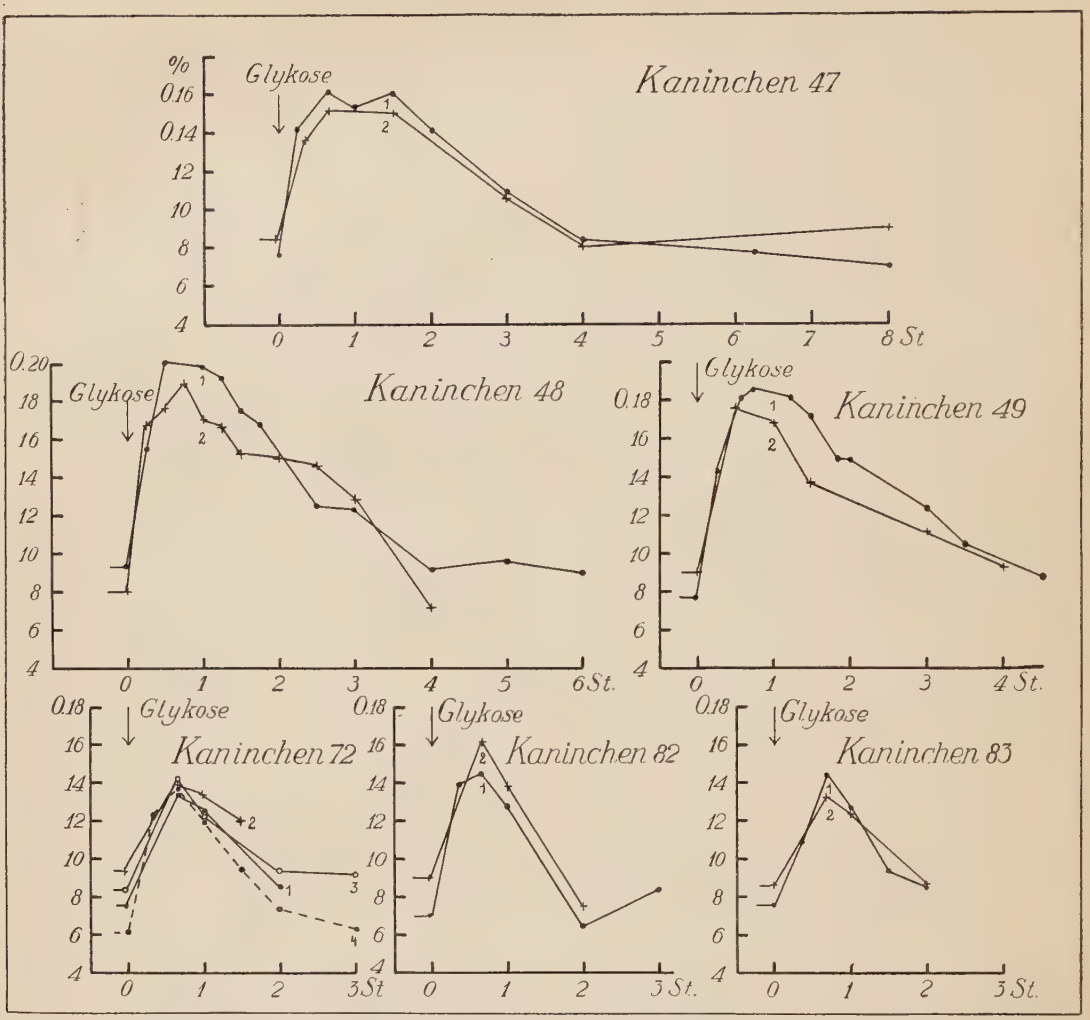

Fig. 8. Die Variation der alimentären Blutzuckerreaktion bei denselben normalen Tieren an verschiedenen Tagen. Kaninchen 47—49 bekamen rund 5 g Glykose/kg., Kaninchen 72, 82 und 83 2 g/kg.

gonnen wurde. In den meisten Fällen machten die Tiere von Anfang an geringen Widerstand gegen Sondierung. Bei einer Anzahl Fälle ausgeführte Blindversuche zeigten, dass die Blutzuckerwerte lediglich durch das Sondieren im Allgemeinen nicht stiegen. Falls das Tier beim definitiven Versuche stärkeren Widerstand machte, wurden die erhaltenen Werte nicht gutgeheissen. Das Tier wurde am Tage bevor der Versuch ausgeführt werden sollte, ins Laboratorium gebracht, erhielt keinerlei Futter mehr, nur Wasser. Die auf diese Weise erhaltene 15—20 stündige Hungerperiode, garantierte mir, dass zu Beginn des Versuches der Magen nicht gefüllt war. Der Blutzucker wurde teils unmittelbar vor der Zuckerzufuhr, teils wiederholte Male nach derselben bestimmt, in der Regel nach

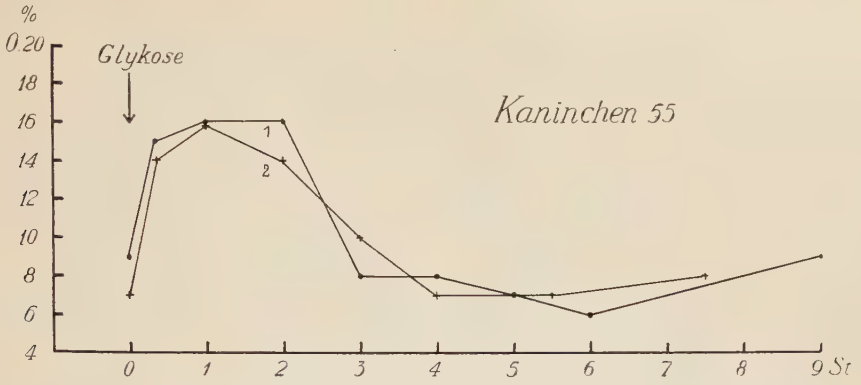

Fig. 9. Blutzuckerkurven nach zufuhr von 5 g Glykose pro kg bei Kaninchen 55 nach beiderseitigen Epinephrektomie mit Verpflanzung der Rinde. Vers. 1 am $^{22}/_{2}$, Vers. 2 am $^{11}/_{3}$ ausgeführt

20 und 40 Minuten, nach 1, 1 $^{1}/_{2}$, 2, 3, 4 St. und mitunter auch zu späteren Zeitpunkten.

Die Bestimmungen hatten den Zweck, der auf diese Zuckerzufuhr folgenden Hyperglykämie zu folgen. Dagegen wurde bezüglich der kleineren Schwankungen der Blutzuckerwerte, welche nach Ablauf der ersten Steigerung auftreten können, keine systematische Untersuchungen vorgenommen.

Da man Veranlassung hatte, bei verschiedenen Individuen nach gleicher Zuckergabe relativ grosse Variationen der Kurve zu erwarten, wurden die Versuche so angelegt, dass ein und dasselbe Tier sowohl vor als auch nach dem Eingriffe, dessen Wirkung man prüfen wollte, untersucht wurde. Somit entstand hier als erste Aufgabe, festzustellen, wie stark die Reaktion variieren konnte, wenn dasselbe Tier unter gleichen Bedingungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurde.

Bei dem Vergleich der Kurven wurde besonders auf das erreichte Blutzuckermaximum und auf die Dauer der Blutzuckersteigerung Rücksicht genommen. Auf Grund der technischen Fehlerquellen und der früher erwähnten spontanen Variationen des Blutzuckers, kann man natürlich nicht verlangen, dass man genau die gleichen Werte als bei Beginn des Versuches erhalten soll. Eine Differenz von rund 0.01 % ist, glaube ich, zulässig. Die Grösse der Blutzuckersteigerung (Differenz zwischen dem Ausgangswerte und dem höchst erreichten) und der Zeitpunkt der Kulmination der Kurve kommen hier auch in Betracht. Irgendwelche kompliziertere Berechnungen — wie die von Hagedorn bei klinischen Untersuchungen angewendete (Bestimmung der "Assimilationszahl") — scheinen mir hier nicht erforderlich, da meine Kurven im Gegensatz zu denen H:s im Allgemeinen in ihrer Form gut übereinstimmen.

Bang hebt hervor, dass es bei Kaninchen überhaupt sehr schwer sei, durch Traubenzuckerzufuhr per os Glykosurie hervorzurufen, und dass die Assimilationsgrenze höher liegt als 5—10 g pro kg Körpergewicht. Dies konnten auch meine Versuche bestätigen. Bei Dosen, die 5 – 7 g/kg übersteigen, erhält man oft Diarrhöe, weswegen man sich unterhalb dieser Zahlen halten muss. Glykosurie konnte niemals hervorgerufen werden. Bei einer Anzahl meiner Versuche bediente ich mich dieser grossen Dosen (ca. 5 g/kg), um festzustellen, ob sich nicht ein ev. eintretendes Sinken der Toleranz durch Glykosurie offenbaren könnte. Bei einer anderen Gruppe verwendete ich Zuckerdosen von 2 g/kg.

Die beim ersten Versuche bei einem Tiere verwendete Zuckermenge wurde bei den weiteren Versuchen beibehalten, ohne auf

eine ev. eintretende Veränderung des Körpergewichtes Rücksicht zu nehmen. Dieses Verfahren scheint mir deswegen berechtigt zu sein, da diese Gewichtsveränderungen wohl hauptsächlich auf Verminderung oder Vergrösserungen der Fettdepôts zurückzuführen sind, somit Gewebe, die aller Warscheinlichkeit nach bei der Blutzuckerregulierung im Körper keine besondere Rolle spielen.

Da eine Reihe von Tieren vor Abschluss der geplanten Versuchsserien starb, erhielt ich einen gewissen Überschuss an Bestimmungen bei normalen Tieren, welche Werte in ihrer Zusammenstellung eine gewisse Auffassung über die normale Blutzuckerreaktion des Kaninchens nach peroraler Darreichung genannter Traubenzuckergaben geben können.

2. Die alimentäre Blutzuckerreaktion bei normalen Kaninchen

Fig. 8 gibt die Resultate doppelter Prüfungen mit der gleichen Dosis für jedes der Tiere Nr. 47, 48, 49, 82 und 83 nebst 4 Bestimmungen an Nr. 72 graphisch wieder. Die zueinander gehörigen Kurven folgen bei sämtlichen Fällen einander sehr regelmässig. Von den Ausgangswerten, welche nur bei Nr. 72 merklich von einander abweichen, steigen sie zu nahezu identischen Maximalwerten: Die grösste Differenz zwischen diesen beträgt 0.017 % bei Nr. 82. Die Dauer ist überall die selbe.

Stenström berichtet von gleichartigen Bestimmungen an zwei verschiedenen Kaninchen. Bei dem einen (S:s Versuch 2) stimmen die Zahlen von zwei Versuchen mit denen der meinigen überein: Differenz von 0.02 % zwischen den Ausgangswerten und identische Werte für die Maxima und die Dauer der Steigerung. Bei dem anderen Tiere, an dem drei Bestimmungen vorgenommen wurden, (S:s Versuch 1) ist die grösste Differenz zwischen den Maxima 0.04 %; die am höchsten gestiegene Kurve kehrte eine Stunde vor den beiden anderen zum Ausgangswerte zurück (die Dauer der Steigerung betrug entsprechend der hier angewendeten Berechnungsmethode 4 bezw. 5 St. bei einer Zuckerdosis von 4.2 g/kg in 10 %iger Lösung).

Nach den eben geschilderten Versuchen müsste man bei Vergleich zwischen den an ein und demselben Tier mit gleich grosser Zuckerdosis erhaltenen Kurven eine zwischen den Maxima bestehende Differenz, die grösser ist als 0.04 % und einen mehr als eine Stunde betragenden Zeitintervall im Ablauf der Kurven als ausserhalb der physiologischen Grenzen liegend betrachten.

Was die normale Blutzuckerreaktion beim Kaninchen betrifft, verfüge ich über 25 an 16 verschiedenen Kaninchen ausgeführten Versuchen, die sich auf zwei Gruppen mit 12 bezw. 13 verteilen. In der ersten Gruppe betrug die angewendete Dosis rund 5 g pro kg Körpergewicht. Alle Versuche wurden an nicht operierten Tieren ausgeführt. In der zweiten Gruppe betrug die Dosis 2 g/kg; Hier wurden 4 Versuche an einseitig transplantierten Tieren miteinbezogen. Die Reaktion wich hier nicht von der nicht operierter Tiere ab. Für eine Anzahl der Einzelversuche sind Kurven oder vollständige Protokolle an anderer Stelle zu finden, (vergl. Bemerkungen unten). Die Diagramme Fig. 10 und 11 zeigen die Einzelbeobachtungen (Ordinate = Blutzucker in 0.01 %, Abszisse = Zeit). Bei Zeit 0 sind die Blutzuckerwerte unmittelbar vor der Zuckerzufuhr angegeben. Die erreichten Blutzuckermaxima sind besonders bezeichnet (○); wo der gleiche Wert bei zwei oder mehreren aufeinander folgenden Bestimmungen erhalten wurde, mit anderen Worten dort, wo die Kurve horizontal verläuft, ist der Anfangspunkt dieser Verlaufsrichtung auf diese Art bezeichnet. Auch das Ende der Blutzuckersteigerung (d. h. die erste Ablesung, die den Initialwert mit höchstens 0.01 % übersteigt) ist markiert (+). Bei drei Fällen wurden die Beobachtungen abgebrochen, bevor ein solcher Wert erreicht war, nämlich je einmal nach 3 und $3\,^1/_2$ St. in Gr. I, einmal nach $1\,^1/_2$ St. in Gr. II. In Gr. I wurde der Blutzucker bei einer Anzahl Fälle jede 15., im übrigen jede 20. Minute bestimmt.

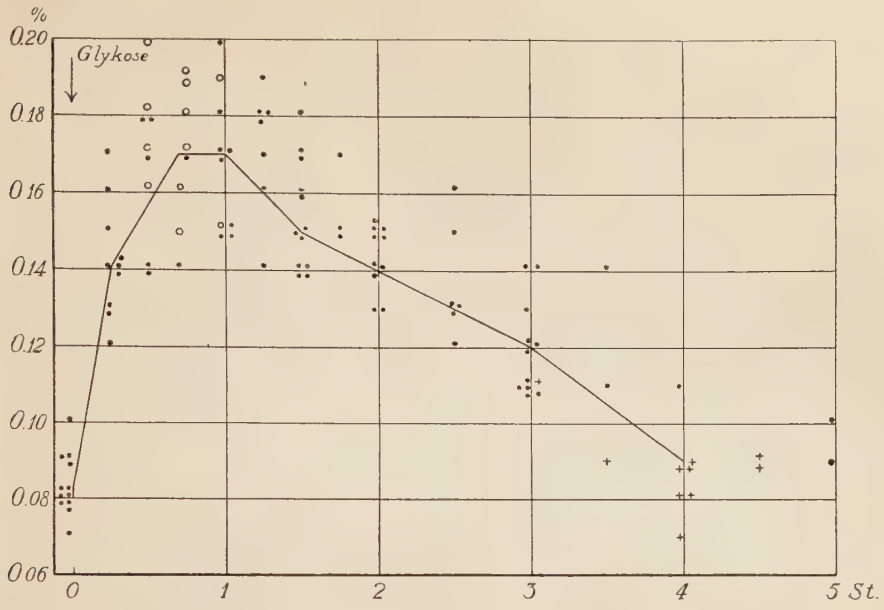

Fig. 10. Blutzuckerwerte nach Zufuhr von rund 5 g Glykose pro kg bei 12 verschiedenen Versuchen. o = Blutzuckermaximum. + = Ende der Hyperglykämie. Die ausgezogene Linie repräsentiert die »Durchsnittsreaktion»

Gr. I umfasst folgende Versuche:

Kaninchen	22: 1	Traubenzucker	4.6	g/kg
»	22: 2	»	6.1	»
»	24:	»	5.0	»
»	26:	»	6.0	»
»	34:	»	6.6	»
»	47: 1 & 2	»	5.2	»
»	48: 1 & 2	»	4.1	»
»	49: 1 & 2	»	5.6	»
»	50:	»	5.2	»

In dieser Versuchsreihe sind die Variationen bezüglich der Zuckergaben relativ gross, was die Steigungshöhe in keiner Weise, jedoch die Dauer des Steigens einigermassen beeinflusst (s. Versuche mit Nr. 22 S. 48). Die Initialwerte geben eine Mittelzahl von 0.08 (0.083) %. Die Maxima fallen alle zwischen 0.15 und 0.20 % mit einer Mittelzahl von 0.17 (0.174) % und treten 30—60 oder nach der hieraus erhaltenen Mittelzahl 40 (42 $^1/_2$) Minuten nach der Zuckerzufuhr ein. Bei der Ausrechnung der zu entsprechenden Zeitpunkten gehörigen Einzelbeobachtungen findet man, dass diese letzteren sämtlich innerhalb der Grenzen $\pm$ 0.03 % vom Mittelwerte aus liegen. Die Steigerung ist bei den 10 bis zu Ende geführten Untersuchungen nach 3—4 $^1/_2$ Stunden abgeschlossen, oder wie in der Mehrzahl der Fälle nach 4 St., zu welchem Zeitpunkt ein Durchschnittswert von 0.088 % erreicht ist. *Eine Steigerung bis ungef. 0.17 % innerhalb der ersten 40 Minuten und danach ein langsames Abklingen der Reaktion bis ungefähr 4 St. nach der Zuckerzufuhr* der Ausgangswert erreicht ist, wäre somit beim Kaninchen als die Durchschnittsreaktion für eine Traubenzuckerdosis von ung. *5 g/kg Körpergewicht* in 20 %iger Lösung zugeführt zu betrachten. Abweichungen um $\pm$ 15 Minuten und $\pm$ 0.03 % für das Maximum und $\pm$ 1 Stunde für die Ablaufsdauer sind die grössten, die ich bei meinen Versuchen beobachtet habe.

Gr. II umfasst folgende Versuche:

Kaninchen	17:	Traubenzucker 2.7	g/kg	linke Nn. transplantiert
»	72:	» 1.9	»	4 Vers. davon einer nach Transpl. der r. Nn.
»	82:	» 2.0	»	2 Versuche
»	83:	» 1.9	»	2 »
»	84:	» 2.0	»	r. Nn. transpl.
»	90:	» 2.0	»	» » »
»	62:	» 2.0	»	Nach Versuchen von Kand. Köhler am hies. Institut
»	79:	» 2.0	»	ausgeführt

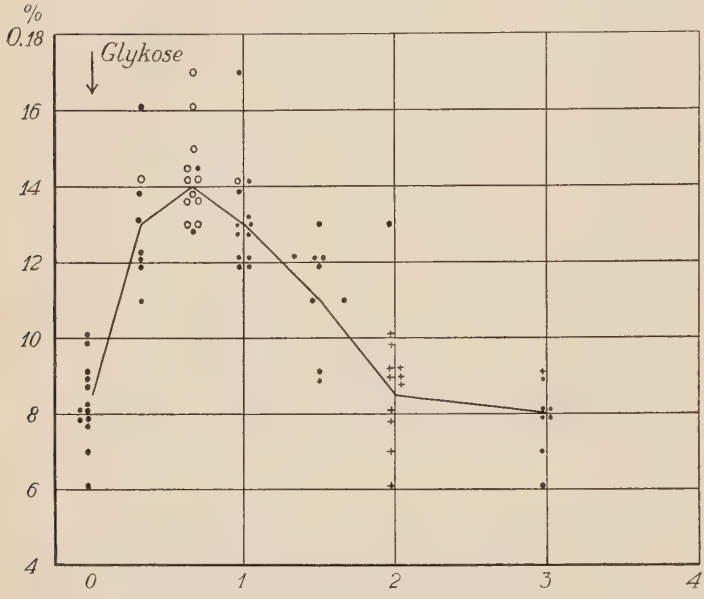

Fig. 11. Blutzuckerreaktion nach 2 g Glykose pro kg in 13 verschiedenen Versuchen. (Erklärungen, siehe Fig. 10)

Die Initialwerte variieren zwischen 0.06 und 0.10 %. Das Maximum ist bei 11 Fällen nach 40 Min. zu beobachten, einmal nach 20 und einmal nach 60 Minuten. Sämtliche Maxima liegen zwischen 0.13 und 0.17 %, entsprechend der Mittelzahl bei 0.14(0.143)%. Bei 11 Fällen erhält man den Ausgangswert nach zwei Stunden, bei einem erst nach drei Stunden (Nr. 62, bei dem das Maximum 0.14 % nach der gewöhnlichen Zeit von 40 Min. eintritt, aber dessen Blutzucker noch nach zwei Stunden bei 0.13 %, also 0.05 % über dem Ausgangswert liegt). *Ein Ansteigen bis zu* 0.14 % *innerhalb 40 Minuten* und ein *Zurückgehen dieser Reaktion nach Ablauf von zwei Stunden* könnte man demnach als "Durchschnittsreaktion" bei *Zufuhr von 2 g/kg* betrachten. Abweichungen vom Maximum der Kurve um ± 20 Min. und + 0.03 und — 0.01 % und vom Gesamtablauf der Kurve um + 1 Stunde sind die grössten von mir beobachteten.

Bei letzgenannten Versuchen befanden sich die Tiere in gutem Ernährungszustand. Wie Bang zuerst gezeigt hat, erhält man eine stärkere alimentäre Blutzuckerreaktion, wenn die Tiere vorher einer längeren Hungerperiode ausgesetzt waren. Bei den folgenden zwei Versuchen konnte auch ich dies feststellen.

Tabelle VII

Kaninchen 45: Versuch 1. Gewicht 3.3 kg. Zuführung von 6 g Traubenzucker in 20%iger Wasserlösung (2 g/kg Körpergew.) nach einer 3 × 24 stündigen Hungerperiode. Urin sauer.

Versuch 2: Gewicht 3.25 kg. Die gleiche Zuckerdosis 24 Stunden nach der ersten Nebennierentransplantation (rechte Seite).

Kaninchen 42. Gewicht 3.2 kg, erhielt nach 4 × 24 Stunden Hunger 15 g Traubenzucker in 20%iger Wasserlösung (5 g/kg Körpergewicht). Urin sauer

Kaninchen	Praeformierter Blutzucker	Nach									
		20′	40′	1 St.	1½ St.	2 St.	2½ St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.
45, Vers. 1 ...	0.09	0.15	0.16	0.15	0.15	0.13	0.13	0.10	0.08	0.08	0.09 %
45, Vers. 2 ...	0.078	—	0.15	0.15	0.15	0.13	—	0.13	0.09	—	— %
42	0.08	0.12	0.14	0.13	0.16	0.14	—	0.15	0.15	0.13	— %

Bei keinem dieser Fälle trat Zucker im Urin auf. Vergleicht man beide Reaktionen nach längerer Hungerperiode mit den entsprechenden Durchschnittskurven für normal ernährte Tiere, zeigt sich, dass bei den Hungertieren die Kurven durchwegs verlängert sind. Die 2 g-Kurve kehrt zum Ausgangswerte nach 3—4 Stunden anstatt nach 2 Stunden zurück; die 5 g-Kurve erreicht diesen noch nicht nach 5 Stunden. Dagegen weicht das Blutzuckermaximum wenig von dem normal ernährter Tiere ab.

Versuch 2 mit Nr. 45, 24 Stunden nach der ersten Nebennierenextirpation ausgeführt, zeigt eine noch stärker verlängerte Reaktion (4stündige Dauer bei einer Zuckerdosis von 2 g/kg); das Maximum liegt doch auf gewöhnlicher Höhe.

3. Die alimentäre Blutzuckerreaktion nach Eingriffen an den Nebennieren

a) Unmittelbar nach Nn-Operationen

Kaninchen 50. Protokoll (abgekürzt)

27/2. 3.9 kg Traubenzucker *(Versuch 1)*; Urin amphoter.
3/3. 3.8 kg
4/3. 2 Uhr nachm. Extirpation der l. Nebenniere, Transplantation der Rinde in eine Omenttasche.

Blutprobe vor der Operation ...	Blutz.	% 0.103
» bei Beendigung der Op.	»	0.206
» 5 St. nach. d. Op.	»	0.101
» 8 » » » »	»	0.085

5/3. 10 Uhr vorm. Traubenzucker *(Versuch 2)* Urin sauer.
14/3. 3.55 kg Traubenzucker *(Versuch 3)*
15/3. 2 Uhr nachm. Ext. der rechten Nebenniere mit Transpl. der Rinde in eine Omenttasche. Geringe Blutung von seiten der Vene.

Blutprobe vor der Operation	Blutz.	% 0.087
» bei Beendigung der Op.	»	0.21
» 2¼ St. nach der Op.	»	0.117
0.5 mg Adrenalin subkut. Guter Allgemeinzustand.		
3 St. später; lebhaft	»	0.28
16/3. 12 Uhr m. Ausgesprochene Asthenie	»	0.048
1 » 15 nachm. Der gleiche Zustand.	»	0.043
Traubenzucker *(Versuch 4)*		
6 » nachm. Zunahme der Asthenie; 0.75 mg Adrenalin	»	0.166
11 » » Stark asthenisch: keine spontanen Bewegungen; versucht, wenn gestört, normale Stellung einzunehmen, fällt jedoch gleich in seine schlaff ausgestreckte Stellung zurück. Trinkt unter die Schnauze gesetztes Wasser.	»	0.315
1 mg Adrenalin		

17/3. 8 Uhr vorm. Liegt tot im Käfige. Seit der Operation kein Urinabgang.
Obduktion: Beide Transplantate nekrotisch. Keine Reste der extirpierten Nebennieren. Keine akzessorischen Nebennieren. Blase: 10 ccm Urin sauer, Alb. 0, red. Subst. 0.

Die Versuche mit Kaninchen 50 zeigen die Veränderungen der alimentären Blutzuckerreaktion unmittelbar nach den Nebennierenoperationen. Versuch 1 wurde noch vor der Ausführung irgend eines operativen Eingriffes gemacht und zeigt die normale Reaktion des Tieres für Zufuhr von 5 g Traubenzucker pro kg Körpergewicht. Die Kurve stimmt gut mit der Durchschnittskurve überein. Versuch 2 fiel 20 Stunden nach der ersten Operation: Extirpation der linken Nebenniere mit, wie es sich später zeigte, missglückter Transplantation der Rinde. Vom gleichen Ausgangswert im Normal-

Tabelle VIII

	Vers. 1	Vers. 2	Vers. 3	Vers. 4
	0.073			0.048
Praef. Blutz.	0.08	0.084	0.09	0.043
	20 g Traubenzucker in 100 cm³ Wasser			
Nach 20′	0.125	0.13	0.14	—
40′	0.14	0.16	0.17	—
1 St.	0.148	0.168	0.16	0.149
1 » 30′	0.14	—	0.17	0.178
2 »	0.13	0.16	—	—
2 » 30′	—	—	—	0.182
3 »	0.12	0.15	0.12	—
4 »	0.09	0.130	—	—
4 » 30′	—	—	—	0.166
6 »	0.075	0.08	—	—
7 » 30′	0.07	0.093	—	—
Urinzucker	0	0	—	0

versuche steigt die Kurve um 0.02 % höher. Besonders bemerkenswert ist indessen das verspätete Zurückgehen zum Anfangswert, welcher erst nach 6 Stunden erreicht wird. Eine neuerliche Probe 10 Tage nach der Operation zeigt die gleiche Höhe der Kurve wie in Versuch 2, aber ein zeitigeres Zurückgehen zum Anfangswert: nach 3 Stunden erhält man den gleichen Blutzuckerwert wie zum selben Zeitpunkt in Versuch 1, doch war hier der Maximalwert etwas niedriger. Die Extirpation der anderen Nebenniere löst bei diesem Tiere nach einem freien Intervall das typische Bild einer akuten Nebenniereninsuffizienz aus. Versuch 4 wird erst zu einem Zeitpunkt ausgeführt, wo sich diese voll entwickelt hat. Eine Stunde vor Beginn des Versuches erhielt ich einen Blutzuckerwert von 0.048 % und unmittelbar vor der Darreichung von Glykose 0.043 %. Trotz des niedrigen Initialwertes betrug die Steigerung bis 0.01 % mehr als im letzten Versuche. Das Maximum (0.18 %) tritt nach 1 ½ St. ein. Noch 4 ½ Stunden nach der Zuckerdarreichung zeigt das Blut einen Zuckergehalt vom 0.166 %. *Während der akuten Nebenniereninsuffizienz zeigt sich die Blutzuckerreaktion bei diesem Tiere erhöht, aber vor allem hochgradig verlängert.* Das Tier reagierte stark für Adrenalininjektionen, (hierüber in anderem Zusammenhang). In Versuch 1 und 2 erhielt ich keine Glykosurie; in Versuch 3 wurde der Urin nicht auf Zucker untersucht. Das Tier wurde beim Aufbinden zur letzten Operation katheterisiert, doch die Blase nicht gespült. Spontanes Urinieren trat nachher nicht mehr auf, trotzdem enthielt die Blase bei der Obduktion nur 10 cm³ Urin. Das Tier hat somit nach der Operation nahezu Anurie gezeigt. Jedenfalls lag hier trotz der hohen Blutzuckerwerte (bis zu 0.30 %) keine Zuckerausscheidung durch die Nieren vor.

Kaninchen 88

			Blutzucker %	Temperatur
10/3.	3.13 kg	*Epinephrektomia dextra + Transplant.*		
12/3.	3.02 »			
13/3.	3.05 »			
17/3.	3.07 »	Urin alkalisch, Almén negativ	0.099	39°.05
		Epinephrektomia sinistra		
		(Dorsalschnitt, Käfig auf 27° erwärmt.)		
		beim Schluss der Op.	—	38°.00
		1 ½ St. nach » »	—	34°.00
		4 » » » »	0.082	33°.90
		Ausgeprägte Asthenie, Atmung frequent		
		6 g Traubenzucker per os, 20 % Lösung.		
		nach 20′	0.126	—
		» 40′ (verlangsamte Blutung)	(0.13)	34°.25
		» 1 ½ St. » »	(0.080)	35°.30
		» 2 ½ » normale »	0.092	—
		» 4 » (Herzpunktion)	0.094	36°.50
		Tod durch Nackenschlag und Verblutung.		

Obduktion (gleich nach dem Tode): Das Transplantat nekrotisch. Die Nebennieren vollständig entfernt. Keine akzessorischen Nebennieren. Innere Organe o. B. Die Blase enthält 4 cm³ Urin, sauer, Almén neg. Der Mageninhalt wurde mit Wasser verrührt, filtriert, das Filtrat zeigt neg. Alménreaktion. Die Dünndärme wurden mit Wasser durchgespült, auch hier im filtrierten Spülwasser neg. Alménreaktion.

An diesem Tiere wurde doppelseitige Epinephrektomie in 2 Sitzungen mit missglückter Transplantation der zuerst extirpierten Nebenniere ausgeführt. Der letzte Eingriff wurde zur Vermeidung der Laparatomie vom Rücken her unternommen. Das Peritoneum wurde nur in geringer Ausdehnung geöffnet. 4 Stunden nach Schluss der Operation bietet das Tier das gewöhnliche Krankheitsbild einer akuten Nebenniereninsuffizienz dar. Der Blutzucker ist jedoch nur um ein

geringes unter dem Ausgangswerte. Es wird nun Traubenzucker in einer Dosis von 2 g/kg gegeben. Das Ansteigen des Blutzuckers zeigt sich schon nach 20 Minuten und entspricht der normalen Höhe für diese Dosis. Die Proben nach 40 Min, und 1 1/2 Stunden drücken nicht mit Sicherheit den Blutzuckergehalt im zirkulierenden Blute aus. Trotz Pinselung mit Benzin konnte zu diesem Zeitpunkte keine lebhaftere Zirkulation in den Ohrengefässen erreicht werden. Nach 2 1/2 St. erhielt man wieder gute Blutproben aus einer Ohrenvene. Nach 4 Stunden war diese wieder unmöglich und die Proben wurden durch Herzpunktion erhalten. Die letztgenannten Proben zeigen Werte, die nur um 0.01 % über den vor der Zuckerzufuhr erhaltenen liegen. Die Asthenie hatte indessen nach und nach zugenommen, so dass der Tod des Tieres bald zu erwarten war; es setzte der Herzpunktion nahezu keinen Widerstand entgegen. Unter gewöhnlichen Verhältnissen hätte der Blutzucker sicherlich auch weiterhin abgenommen. Hier kann man also meines Erachtens *die Blutzuckerreaktion als verlängert betrachten.* Bemerkenswert ist die Steigerung der Körpertemperatur, die auf die Zuckerzufuhr folgt. Die Untersuchung des Magen- und Darminhaltes zeigte, dass der zugeführte Zucker vollkommen resorbiert war.

Kaninchen 34 (Tab. IX): Der erste Versuch, nach den gewöhnlichen Vorbereitungen vor Ausführung irgend eines Eingriffes ausgeführt (ca. 15 Stunden Hunger), zeigt eine vollständig normale Reaktion, mit dreistündigem Ablauf. Versuch 2 fand im Anschluss an die erste Nebennierenextirpation statt. Bei Zuckerdarreichung 4 Stunden nach Schluss der Operation war die Operationshyperglykämie noch nicht abgeklungen

Tabelle IX

Kaninchen 34

Versuch 1. 17/7. 23. 2.25 kg. Nicht operiert.
» 2. 14/4. 24. 3.1 » 4 St. nach Extirpation der rechten Nn.
» 3. 4/10. 24. 2.7 » 3 » » » » linken »

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
Praeform. Blutzucker	0.101	0.168	0.051 Bei Beg. der Op. 0.047 Bei Schluss d. Op. 0.032 3 St. nach der Op.
	15 g Traubenzucker in 75 cm³ Wasser		
Nach 20 Min.	0.14	0.20	—
» 30 »	(0.158)	—	(0.052) Asthenie
» 40 »	—	0.25	—
» 1 St.	0.155	0.26	(0.054)
» 1 » 30 »	0.14	0.34	—
» 2 »	0.14	0.29	0.094
» 3 »	0.11	0.20	0.105
» 4 »	0.11	0.20	—
» 5 »	0.09	0.17	0.101
» 20 »	—	0.12	—
Urinzucker	0	0	—

(Blutzucker 0.17 %). Die Zuckerzufuhr ruft eine neuerliche Steigerung um 0.17 % während 1 1/2 Stunden hervor. Der Ausgangswert wird erst nach 5 Stunden wiedererreicht. Auch wenn man keine Rücksicht darauf nimmt, dass der Ausgangswert abnorm hoch war, zeigt sich somit in diesem Falle eine merkliche Verlängerung der Blutzuckerreaktion. In Versuch 3 wurde der Zucker 3 Stunden nach der Extirpation der 2. (linken) Nebenniere gegeben. Der Blutzucker war schon vor der Operation auffallend niedrig; irgend eine Steigerung war während der Operation nicht festzustellen. Zum Zeitpunkte der Traubenzuckerdarreichung war der Blutzucker bis 0.032 % gesunken und das Tier zeigte kurz nach Beginn des Versuches eine deutliche Asthenie. Das jetzt auftretende Ansteigen geht ausserordentlich langsam vor sich. Erst nach 3 Stunden ist das Maximum erreicht. Dieses liegt 0.05 % unter dem Maximum in Versuch 1; auf Grund des ausserordentlich niedrigen Ausgangswertes im letzten Versuche ist die Vermehrung hier doch grösser, 0.073 % gegen 0.057 % in Versuch 1. Nach 5 Stunden ist noch immer kein Sinken unter den erhaltenen Maximalwert festzustellen. Hier erhält man somit sowohl nach der ersten als auch nach der 2. Operation eine *Verlängerung der Blutzuckerreaktion.*

Tabelle X

Kanin 17

Versuch 1. $^{24}/_{1}$. 2.98 kg. 55 T. nach Ext. der linken Nn. mit Transpl. in den Hoden.
» 2. $^{5}/_{2}$. 2.72 » 7 » » » » rechten » (partiell).
» 3. $^{20}/_{2}$. 3 » » » des Transplantates (welches nekrotisiert war).
4. $^{23}/_{2}$. 2.64 » 6 » » » »
5. $^{11}/_{6}$. 2.9 » 20 » » Unterbindung des Duct. pancreaticus.

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5
Præform. Blutzucker	0.08	0.07	0.085	0.07	0.09
		8g Traubenzucker in 30 ccm Wasser per os.			
20 Min.	0.12	0.15	—	0.13	0.17
40 »	0.13	0.18	0.13	0.13	0.20
1 St.	0.14	0.18	0.13	0.13	0.20
1 » 20 »	0.12	—	0.15	0.125	—
1 » 40 »	0.11	0.14	0.14	0.11	0.18
2 »	0.08	0.10	0.11	0.10	0.16
2 » 30 »	0.08	0.08	0.08	0.08	0.09
3 »	0.07	—	0.09	—	0.09
4 » 15 »	—	—	0.10	—	0.10
5 » 30 »	—	0.09	—	—	—
Urinzucker	0	0	—	0	0

b) Die alimentäre Blutzuckerreaktion bei die Eingriffe überlebenden Tieren

Kaninchen 17: Partielle Epinephrektomie; Transplantation ohne Erfolg (Nekrose des Transplantates); überlebte den Eingriff (Tab. X).

Die Zuckerdosis war bei beiden Versuchen mit diesem Tiere 2.7 g/kg, wurde doch hier in etwas konzentrierterer Lösung (25 %) als bei den übrigen Versuchen verabreicht. Versuch 1 wurde nach Extirpation der linken Nebenniere und Transplantation derselben in den Hoden ausgeführt. Hier trat die gleiche Reaktion wie in den Normalversuchen bei gleicher Zuckerdosis ein. Das Blutzuckermaximum tritt jedoch erst nach einer Stunde auf. Die darauf folgende Extirpation der anderen Nebenniere (rechts) gelang nur unvollständig. Ein wie grosser Rest zurückblieb, kann nicht genau angegeben werden, aber sicherlich war er bedeutend kleiner als der bei der 9 Monate später vorgenommen Obduktion angetroffene. Da sich das Transplantat später als nekrotisiert erwies, zeigt dies, dass dem Tiere während der unmittelbar auf diese Operation folgenden Zeit eine merklich reduzierte Menge Nebennierengewebes zur Verfügung stand. Im Gefolge der Operation trat eine, wenn auch leicht vorübergehende, leichte Hypoglykämie nebst einem vorübergehenden 10 %-iger Gewichtsverlust 7 Tage nach genannter Operation auf. Bei Ausführung von Versuch 2 besteht noch ein Gewichtsminimum. Das Blutzuckermaximum ist zu diesem Zeitpunkte um 0.04 % erhöht und die Reaktion um eine halbe Stunde verlängert, Abweichungen, die mit Bedachtnahme auf das früher Gesagte wenigstens als an der Grenze des Abnormen stehend angesehen werden müssen. Man kann nicht annehmen, dass der darauf folgende Eingriff — die Extirpation des Transplantates — irgendwie eine wesentliche Veränderung bezüglich des »Nebennierenstatus» des Tieres verursacht haben sollte. Dagegen kann man sich einen hypertrophischen Prozess des Nebennierenrestes vorstellen; er wog bei der Obduktion 200 mg, d. i. $^{2}/_{3}$ des Gewichtes der rechten Nebenniere bei einem Tier von gleicher Grösse — siehe Bager l. c.). Die beiden folgenden Versuche, 3 und 4, zeigen ein Zurückgehen der Reaktion gegen den gleichen Ablaufstyp wie in Versuch 1. Versuch 5 wurde nach Unterbindung des Pankreasganges ausgeführt. Die Reaktion ist im Vergleich zu Versuch 1 ausgesprochen erhöht, aber nur unbedeutend verlängert. Weder während des Alimentäreversuches noch der darauf folgenden Zeit trat Glykosurie auf. Ein folgender Versuch, das Pankreasgewebe mit Hilfe eines Thermokauters noch mehr zu reduzieren, hatte als einzigen Effekt eine vorübergehende Hypoglykämie. (Eine analoge Blutzuckersenkung erhielten Banting & Gairms bei Hunden nach Eingriffen welche das Pankreas wohl schädigten aber nicht vollkommen zerstörten.) Im übrigen verhielt sich der Blutzucker normal und auch in der Folge trat keine Glykosurie auf. Es glückte somit nicht, irgend welche Stütze für Tokumitsus Beobachtung zu finden, dass Glykosurie nach dem kombinierten Eingriffe, — Unterbindung des ductus pancreaticus und Reduktion der Nebennierenrinde — auftrete. Dagegen erhielt ich nach dem erwähnten Eingriffe einen Urin, der bei Kochen mit alkalischer Wismuthlösung stark dunkel wurde. Die Reduktionsfähigkeit entsprach ungefähr 0.5 % Glykose und veränderte sich nicht nach Gärung.

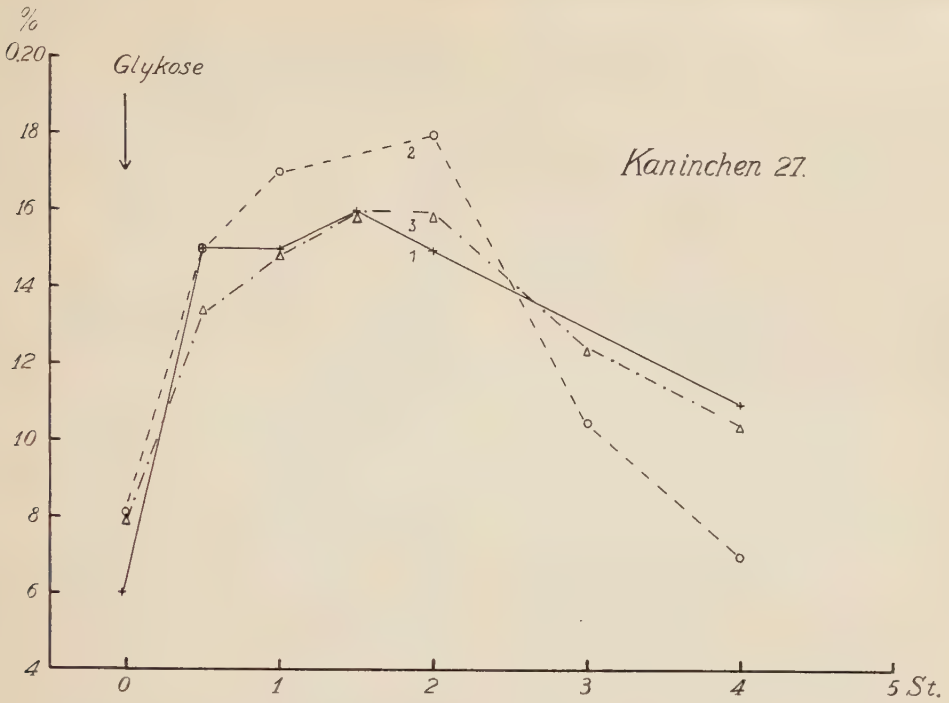

Fig. 12. Kaninchen 27. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 20 g Glykose. Vers. 1. $^{16}/_{7}$. 32 T. nach Transplantation der linken Nn. Vers. 2. $^{6}/_{9}$. 47 T. nach Transplantation der rechten Nn. Vers. 3. $^{14}/_{9}$. 4 T. nach Extirpation der Transplantate

Kaninchen 24: Partielle Epinephrektomie, Transplantation; das Transplantat war nach 41 Tagen resorbiert; überlebte die Eingriffe (Tab. XI).

Versuch 1 fand vor der Operation des Tieres statt. Die Zuckerdosis war 5 g/kg. Die Blutzuckerkurve zeigt einen normalen Verlauf; die Beobachtungen wurden nach 3 Stunden abgebrochen, zu welcher Zeit die Steigerung noch nicht aufgehört hatte. Bei der ersten Operation wurde die linke Nebenniere vollständig extirpiert und deren Rinde transplantiert; bei der 3. Operation, welche 8 Tage nach Versuch 2 unternommen wurde, konnte das Transplantat nicht aufgefunden werden (auch nicht bei der Obduktion des Tieres), da es offenbar ziemlich rasch resorbiert wurde. Von der rechten Nebenniere, die 14 Tage vor Versuch 2 entfernt wurde, wurde ein geringer Rest an der Cavawand zurückgelassen. Bei der Obduktion — 8 Monate später — fand man eine nicht unbedeutende Hypertrophie des Restes (wog. 0.145 g). Zur Zeit von Versuch 2 dürfte indessen dieser Rest bedeutend kleiner und der Vorrat von Nebennierengewebe des Tieres wesentlich reduziert gewesen sein. Die Gewichtsverminderung nach Operation 2 ist zu diesem Zeitpunkt mehr als kompensiert. Bei Versuch 2 wurde eine Zuckerdosis, welche die Gewichtssteigerungen seit Versuch 1 etwas mehr als kom-

Tabelle XI

Kaninchen 24

Versuch 1. $^{1}/_{6}$. 2.0 kg. Nicht operiert.
» 2. $^{5}/_{7}$. 2.5 kg. 14 T. nach Ext. d. r Nn., 33 T. nach Ext. d. l. Nn. mit Tranpl. der Rinde

	Versuch 1	Versuch 2
Præform. Blutzucker	0.07	0.07
Traubenzucker	10 g	15 g
Nach 15 Min.	0.15	0.135
» 30 »	0.165	0.13
» 1 St.	0.155	0.14
» 2 St.	0.13	0.12
» 2 » 30 Min.	0.13	0.11
» 3 »	0.11	0.08
» 4 »	—	0.08

pensierte, angewendet. Trotzdem war die Reaktion etwas kürzer (nach 3 Stunden abgelaufen); das Maximum weicht von Versuch 1 mit — 0.025 % ab.

Kaninchen 27: Totalepinephrektomie; die Rinde mit Erfolg transplantiert ("regressive Zellen", Regenerationsbilder); die Transplantate bei einer dritten Operation extirpiert; das Tier überlebte die 2. Operation 6 Monate (Fig. 12).

Versuch 1 wurde 1 Monat nachdem die linke Nebenniere extirpiert und deren Rinde transplantiert war, ausgeführt. Die einzige Abweichung von der Durchschnittsreaktion für nicht operierte Tiere ist die Dauer: der Initialwert ist nach 4 Stunden noch nicht wiedererreicht. Die Zuckerdosis ist jedoch verhältnismässig gross: ungefähr 7 g/kg. Die Reaktion stimmt auch sehr genau mit der von Versuch 2 mit Nr. 22 überein, und kann nicht als abnorm angesehen werden. Versuch 2 wurde 47 Tage nach Extirpation der rechten Nebenniere mit Transplantation der Rinde ausgeführt; das Tier hat sich nach der Operation vollständig erholt — das Körpergewicht ist 200 g höher als kurz vorher, — Rindengewebe gibt es nur in Form von Transplantat. Das Blutzuckermaximum liegt jetzt 0.02 % höher, aber statt dessen wird der Ursprungswert schon nach 4 Stunden erreicht; man kann nicht sagen, dass eine sichere Abweichung von der Reaktion des ersten Versuches vorliegt. Der Versuch 3, 4 Tage nach Extirpation des Transplantates ausgeführt, ergibt eine Kurve, welche nahezu vollkommen mit der von Versuch 1 übereinstimmt. Auch die schliessliche Entfernung des Interrenalgewebes hat somit bei diesem Tiere *keinerlei abnorme Reaktion ausgelöst.*

Kaninchen 22: Totalepinephrektomie, die Rinde mit Erfolg transplantiert ("regressive Zellen", Regeneration); Extirpation der Transplantate bei einer 3. Operation; überlebte die 2. Operation 8 $^1/_2$ Monate. (Tab. XII).

Die beiden ersten Versuche wurden vor der Operation des Tieres ausgeführt. Bei beiden Fällen erhielt ich ein gleich hohes Blutzuckermaximum, aber beim 2. Versuche hielt die Steigerung länger an. (Die Zuckerdosis war um 5 g grösser als beim ersten). Bei den folgenden Versuchen wurde die gleiche Dosis wie in Versuch 1 angewendet. Der Versuch 3 ist nach Entfernung beider Nebennieren und erfolgreicher Transplantation deren Rinde angestellt (die Transplantation der Rinde geschah auf der einen Seite auf gewöhnliche Art ins grosse Netz, auf der anderen in eine Tasche zwischen die Bauchmuskeln). Nur das erste Transplantat zeigte späterhin Regenerationsbilder. Die Nebennieren waren von ihren Plätzen vollständig entfernt worden. Auch fand ich bei der Obduktion keine akzessorischen Nebennieren. Das Tier hat nach der 2. Operation somit nur das Interrenalgewebe, welches die Transplantate enthielten (abgesehen von eventuell vorkommenden mikroskopischen Herden). Mit einem solchen »Nebennierenstatus» wurde nun Versuch 3, 11 Tage nach der 2. Operation, als das Gewicht des Tieres noch um 7 % geringer als vor genannter Operation war, durchgeführt. Das Blutzuckermaximum liegt bei diesem Versuche 0.035 % niedriger als in Versuch 1. Die Reaktionsdauer

Tabelle XII

Kaninchen 22

Versuch 1. $^4/_6$ 1923. 3.5 kg. Nicht operiert.
» 2. $^6/_6$ » » »
» 3. $^9/_7$ » 3.2 » 23 T. nach Ext. + Trpl. der l. Nn.
» » » 11 » » » » » r. »
» 4. $^{15}/_9$ » 3.6 » 5 » » » der Rindentransplantate.

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
Præformierter Blutzucker	0.08	0.09	0.07	0.07
Traubenzucker	15 g	20 g	15 g	15 g
Nach 15 Min.	0.13	0.12	0.10	—
» 30 »	0.17	0.14	0.14	0.11
» 1 St.	0.185	0.185	0.15	0.12
» 1 » 30 »	0.15	0.17	0.12	0.125
» 2 »	0.15	0.15	0.12	0.12
» 2 » 30 »	0.12	0.16	—	—
» 3 »	—	0.14	0.11	0.11
» 3 » 30 »	0.085	0.135	—	—
» 4 »	—	—	—	0.075
Urinzucker	0	0	0	0

wurde nicht bestimmt. Nachdem auch die Transplantate entfernt worden waren, erhielt ich ein abermaliges Sinken der Reaktion (Versuch 4); das Maximum liegt um 0.025 % tiefer als das von Versuch 3 und 0.06 % unter dem von Versuch 1, somit eine Differenz, die nicht der normalen Variation zugeschrieben werden kann. Die Reaktionsdauer ist jedoch die gleiche wie in Versuch 1.

Kaninchen 72: Beiderseitige Epinephrektomie, Rinde mit Erfolg transplantiert (»regressive Zellen»); die Transplantate bei einer dritten Operation extirpiert; das Tier überlebte die 2. Operation. (Tab. XIII).

Die 3 ersten Versuche, welche vor den Operationen ausgeführt wurden und der 4. Versuch, 39 Tage nach Transplantation der rechten Nebenniere, geben alle die gleiche Reaktion: ein Blutzuckermaximum von 0.14 %, eine Ablaufsdauer von 2 Stunden. Nach Transplantation der linken Nebenniere erhielt ich bei 3 neuerlichen Versuchen (Versuch 5—7) eine kräftigere Blutzuckersteigerung, (Maximum 0.18, 0.16 bezw. 0.18 %). In Versuch 5 und 6 hat die Steigerung die gleiche Dauer wie früher; in Versuch 7 hat der Blutzucker seinen Ursprungswert schon nach 1 ½ Stunden erreicht. Bemerkenswert ist, dass das Maximum schon 20—30 Min. d. h. schon bei der ersten Bestimmung nach der Zuckerdarreichung auftritt. Die Extirpation des Transplantates bringt zuerst keine andere Veränderung der Reaktion mit sich als dass sie im Vergleich zu Versuch 7 wieder um eine halbe Stunde verlängert ist. Somit haben wir hier die ursprüngliche Ablaufsdauer von 2 Stunden. Dagegen ist das Blutzuckermaximum sowohl gleich hoch als auch sein Auftreten gleichzeitig wie bei den früheren Fällen. In Versuch 9 und 10 zeigt die Blutzuckerkurve wieder die gewöhnliche Form. Das Maximum stimmt mit dem ersten Versuche überein aber die Reaktion dauerte eine Stunde länger. In Versuch 11 ist die Übereinstimmung vollständig, die Reaktion ist schon nach 2 Stunden gänzlich abgelaufen.

Das Gewicht des Tieres liegt bei der 2. Operation um ein weniges unter dem bei der ersten Operation. Von erstgenanntem Zeitpunkte an zeigt die Gewichtskurve während mehr als eines Monates ein unausgesetztes langsames Fallen. Das Körpergewicht steigt darnach etwas, aber wird dann für eine Zeit, bei einem um 10 % niedrigeren Niveau als während der zwei ersten Operationen, stationär, obwohl das Tier zu diesem Zeitpunkt eher eine vermehrte Fresslust zeigte und sich im übrigen vollkommen normal verhielt. Versuch 10 fällt in diese Periode, Versuch 9, während das Gewicht noch in Sinken begriffen war. Unmittelbar nach Versuch 10 begann eine bemerkenswerte Gewichtssteigerung. In diese Zeit fällt Versuch 11.

Die Beurteilung von den Versuchen 5—8 wird durch die eigentümliche Form der Kurve erschwert. Die Reaktion zeigt eine auffallende Gleichheit mit der Staubs, als er beim Menschen mit einer Duodenalsonde Zuckerlösung zuführte. Der Blutzucker zeigte bei solchen Fällen nicht nur eine raschere, sondern auch eine stärkere Steigerung, während die Ablaufsdauer die gleiche war

Tabelle XIII

Kaninchen 72

33 cm³. 20 %-ige Traubenzuckerlösung per os (2 g/kg Körpergew.)

Letzter Eingr.	Nicht op.			R. Nn. trpl.	L. Nn. Nebenniere transplant.			Transplantate extirpiert			
Zeit nach				39 T.	3 T.	6 T.	15 T.	2 T.	9 T.	66 T.	74 T.
Gew. kg	3.41	3.43	3.55	3.82	3.13	3.23	3.11	3.00	2.83	2.94	3.12
Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Præf. Blutzucker	0.076	0.095	0.084	0.061	0.110	0.090	0.083	0.083	0.074	0.080	0.111
Traubenzucker											
Nach 20 Min. ...	—	—	—	0.124	—	0.157	0.183	0.170	—	0.125	—
» 25—30 » ...	—	—	—	—	0.178	—	—	—	0.129	—	0.138
» 40 » ...	0.135	0.139	0.142	0.138	0.153	0.150	0.153	(0.142)	0.137	0.134	0.147
» 1 St. ...	0.125	0.134	0.123	0.120	0.138	0.137	—	0.131	0.134	0.146	0.132
» 1 » 30 » ...	—	0.12	—	0.095	0.127	0.113	0.083	0.115	0.116	0.141	0.130
» 2 » ...	0.086	—	0.093	0.074	0.12	0.080	0.085	0.067	0.108	0.130	0.080
» 3 » ...	—	—	0.092	0.063	0.106	0.078	0.062	0.076	0.087	0.083	0.072
» 4 » ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.070	—
» 4 » 30 » ...	—	—	—	—	0.105	—	—	—	—	—	—
Urinzucker	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(das Maximum trat schon nach 10 Min. anstatt nach 45 Min. vom Zeitpunkte der Zufuhr per os auf gewöhnliche Weise auf). Weniger wahrscheinlich scheint es mir doch, dass sich die Sonde bei all diesen Versuchen in das Duodenum verirrt haben sollte. Eher müsste man an eine Störung der Beweglichkeit des Magens denken, durch welche eine raschere Entleerung der eingeführten Zuckerlösung entstehen könnte.

Ein Vergleich zwischen den Versuchen 1, 3 und 4 einerseits und den Versuchen 9 und 10 anderseits zeigt, dass *die vollständige Entfernung der Nebennieren bei diesem Tiere eine vorübergehende Verlängerung der Blutzuckerreaktion* ohne Veränderung ihrer Höhe hervorrief. Diese Verlängerung findet während einer Zeit, wo das Tier ein Sinken im Gewichte zeigt, bezw. wo ein Stillstehen des Gewichtes unter dem Ursprünglichen besteht, statt. *Gleichzeitig mit dem Einsetzen der Gewichtsvermehrung haben wir dann wieder die ursprüngliche Reaktionsdauer* im Gegensatz bis zur dahin verlängerten.

Kaninchen 82: Totale Epinephrektomie; Transplantation ohne Erfolg (Nekrose der Transplantate); »subakute Nebenniereninsuffizienz» (Gewichtsverlust seit Op. 2 mehr als 25 %). (Tab. XIV.)

Versuch 1 und 2 wurden vor den Operationen ausgeführt. Sie zeigen eine für diese Zuckerdosis (2 g/kg) normale Reaktion und stimmen untereinander gut überein. In beiden Fällen erhielt ich nach 2 Stunden Werte, welche etwas niedriger

Tabelle XIV

Kaninchen 82

Versuch 1. $^{11}/_{10}$. 3.04 kg. Nicht operiert.
» 2. $^{15}/_{10}$. 3.06 » » »
» 3. $^{15}/_{11}$. 2.56 » 28 T. nach Transplant. der rechten Nebenniere.
8 » » » » linken »
» 4. $^{22}/_{11}$. 2.30 » 15 » » » » » »

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
Præform. Blutzucker	0·070	0.090	0.076	0.068
Traubenzucker	6 g	6 g	6 g	11.5 g
Nach 20 Min.	0.140	—	—	—
» 40 »	0.145	0.162	0.127	—
» 1 St.	0.128	(0.138)	0.131	0.142
» 1 » 30 »	—	—	0.135	0.144
» 2 »	0.065	0.075	0.127	—
» 3 »	0.084	—	0.094	0.120
» 4 »	—	—	—	0.095
» 5 »	—	—	—	0.099
				Nach 8 St. tot. Kein Urin.

sind als die Initialwerte. Der Versuch 3, 8 Tage nach Op. 2 ausgeführt, zu einer Zeit wo das Tier 20 % seines Gewichtes verloren hatte, zeigt ein etwas niedrigeres Blutzuckermaximum, aber vor allem eine deutliche *Verlängerung der Reaktion:* Der Blutzucker beginnt erst während der dritten Stunde zu sinken und liegt noch nach 3 Stunden etwas über dem Ausgangswerte. Bei Versuch 4 (7 Tage später) gab ich eine Zuckerdosis von 5 g/kg. Das Maximum liegt hier an der unteren Grenze des Normalwertes (vgl. S. 41), aber andererseits ist die *Reaktion deutlich verlängert.* Sogar nach 5 Stunden ist der Blutzucker noch nicht zu seinem Ursprungswerte zurückgegangen.

Kaninchen 90: Totalepinephrektomie; Transplantation ohne Erfolg (die Transplantate nekrotisiert, das ältere jedoch in Organisation begriffen, mit deutlichen Zeichen lebhafter Resorption); die Transplantate 11 Tage nach Operation 2 extirpiert; vom letzten Eingriffe an stärkere Gewichtsabnahme, (totaler Gewichtsverlust ung. 30 %); »subakute Nebenniereninsuffizienz». (Tab. XV.)

Die Zuckerdosis war bei sämtlichen Versuchen 2 g/kg. Versuch 1, nach Transplantation der rechten Nebenniere vorgenommen, zeigt eine geringe Abweichung von der Reaktion eines normalen Tieres für die gleiche Dosis, insofern als das Maximum etwas hoch ist; die Dauer ist jedoch die normale, d. i. 2 Stunden. Auch die Transplantation der linken Nebenniere führt keine aufallende

Tabelle XV

Kaninchen 90

Versuch 1.	$^{10}/_{12}$.	2.51 kg.	12 T.	nach	Transplantation	der	rechten	Nebenniere.
» 2.	$^{16}/_{12}$.	2.29 »	6 »	»	»	»	linken	»
» 3.	$^{20}/_{12}$.	2.33 »	10 »	»	»	»	»	»
» 4.	$^{23}/_{12}$.	2.20 »	2 »	»	Extirpation	»	Transplantate.	
» 5.	$^{29}/_{12}$.	2.11 »	8 »	»	»	»		

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5
Präform. Blutzucker	0.096	0.088	0.078	0.102	0.064
Traubenzucker	5 g	5 g	5 g	5 g	5 g
Nach 20 Min.	0.158	0.149	0.177	0.172	—
» 40 »	0.168	0.149	0.187	0.188	0.167
» 1 St.	0.170	0.127	0.169	0.172	—
1 » 30 »	(0.123)	0.101	0.120	0.112	0.163
» 2 »	0.100	0.090	0.084	0.109	0.102
» 3 »	0.085	—	0.074	0.100	—
» 3 » 30 »	—	0.100	—	—	—
Urinzucker	0	0	0	0	0

Veränderung der Reaktion herbei (Versuch 2 und 3), ebensowenig gibt Versuch 4, 2 Tage nach der Extirpation der Transplantate (Nekrose!) abweichende Resultate. Dagegen zeigt Versuch 5 eine Abweichung: der Blutzucker ist hier von Anfang an bemerkenswert niedrig, wir erhalten das gleiche Maximum wie bei den früheren Versuchen, aber die Kurvenhöhe wird erst nach 1 $^1/_2$ Stunden überschritten und der Blutzucker ist erst nach 2 Stunden um 0.04 % höher als der ursprängliche Wert. Hier liegt also eine offenkundige Tendenz zur *Verlängerung der Reaktion vor.*

Kaninchen 26: 2 Versuche wurden mit einer Zuckerdosis von 5 g/kg ausgeführt. Der erste an dem noch nicht operierten Tiere, der zweite 4 Tage nach der 2. Nebennierentransplantation. Bei dieser Operation wurde auch eine frische Nebenniere eines anderen Tieres in die Bauchwand implantiert. Leider zeigte es sich bei dem letzteren Tiere, das gleichzeitig getötet wurde, bei der darauf vorgenommenen Obduktion, dass es einen retrobulbären Abszess hatte. Das operierte Tier zeigte keine Krankheitssymptome vor dem Tage nach dem 2. Zuckerversuch, wo der Tod nach einem kurzen Krankheitsverlauf eintrat. Die Obduktion ergab eine Phlegmone in der Bauchwand, ausgehend von dem fremden Transplantate. Dieser infektiöse Prozess muss sicher schon zur Zeit der Ausführung des Alimentärversuches bestanden haben und macht dadurch den Versuch weniger wertvoll. Das linke Transplantat war in seiner Omenttasche eingeheilt und wurde von der Infektion nicht angegriffen. Es wurden keine Reste oder akzessorische Nebennieren angetroffen. Die Blutzuckerreaktion war in beiden Fällen die gleiche und entsprechend der Zuckerdosis normal. Die Nebennierentransplantation im Verein mit der Infektion haben also in diesem Falle die betreffende Reaktion nicht gestört.

Von den bisher geschilderten Versuchen sprechen die mit Kaninchen 22 ausgeführten für die Möglichkeit, dass ein vollständiges Entfernen von Interrenalgewebe eine Veränderung der alimentären Blutzuckerreaktion mit sich bringen kann, u. zw. eine Senkung derselben. Für weitere gleichartige Untersuchungen wurden Versuche an 4 Tieren, deren Nebennieren auf gewöhnliche Weise ins grosse Netz transplantiert waren, in Gang gesetzt.

Zwei von diesen, Nr. 55 und 63, gingen indessen auf Grund von Infektionen (nach Trauma) zu Grunde, bevor noch die Versuche zu Ende geführt werden konnten. Die Transplantationen kann man in beiden Fällen als geglückt bezeichnen. Nr. 63 zeigte Regenerationsbilder, Nr. 55 nur »regressive Zellen»; beim letzteren Tiere fand ich rechts einen Nebennierenrest von ca. 40 mg Gewicht. Die Zuckerdosis waren 5 g/kg. Nr. 63 zeigt ein Blutzuckermaximum von 0.15 %, was also mit dem niedrigsten Wert bei Normalversuchen übereinstimmt; Form und Dauer der Kurve sind normal. Nr. 55 (Fig. 9, S. 39) zeigt ein Blutzuckermaximum von 0.16 %, auch dieser Wert etwas unter dem Durchschnitte für Normalversuche. Eigentümlich ist die in beiden Versuche wiederkehrende ausgeprägte Plateauform der Kurve, und das schon nach 3 Stunden eingetretene Abfallen zum Ursprungswerte. Eine vorübergehende auffallende Senkung unter diesen wie in Versuch 1, 6 Stunden nach der Zuckerzufuhr, finden wir in Versuch 2 nicht wieder. *Die alimentäre Blutzuckerreaktion zeigt bei diesen doppelseitig epinephrektomierten mit Rindensubstanz versehenen Tieren keine bestimmte Abweichung von dem Normalen.*

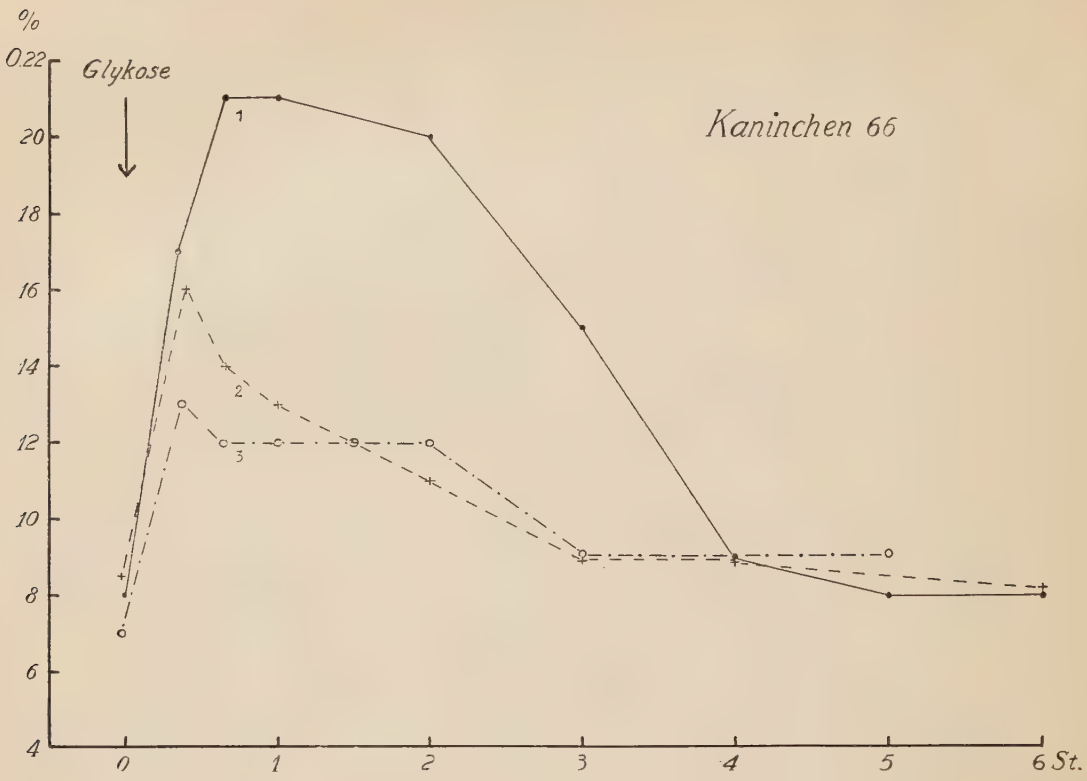

Fig. 13. Kaninchen 66. Blutzuckerkurven nach Zufuhr von 10 g Glykose. Vers. 1. $^{29}/_{2}$. Linke Nn. transplantiert 41 T., rechte Nn. 25 T. früher. Vers. 2. $^{6}/_{3}$. 1 T. nach Extirpation der Transplantate. Vers. 3. $^{10}/_{3}$. 5 T. nach Extirpation der Transplantate

Kaninchen 66: Totalepinephrektomie; die Rinde mit Erfolg transplantiert (»regressive Zellen», Regeneration); die Transplantate bei einer dritten Operation entfernt; das Tier überlebte die 2. Operation 8 Monate, mors subita. (Fig. 13.)

Versuch 1, nach Transplantation beider Nebennieren ausgeführt, zeigt eine Reaktion von normaler Ablaufsdauer, aber mit bemerkenswert hohem Blutzuckermaximum (0.21 %). Versuch 2, am Tage nach der Extirpation des Transplantates ausgeführt, zeigt den gleichen ungewöhnlichen Verlauf der Kurve, wie in Versuch 5—8 bei Nr. 72 und lässt sich schwerlich mit Versuch 1 vergleichen. Im Versuch 3 erreicht der Blutzucker sein Maximum schon nach 20 Minuten, bleibt aber dann bis 2 Stunden nach der Zuckerzufuhr in gleicher Höhe. Nach 3 Stunden ist ein Wert erreicht, der wohl 0.02 % über dem Ausgangswerte liegt, aber, da der Blutzucker später keine Tendenz zeigt, um weiteres zu sinken, drüfte man die Reaktion zu diesem Zeitpunkte als abgelaufen betrachten. Das Maximum liegt bei diesem Versuch bei 0.13 %; somit 0.08 % niedriger als in Versuch 1 und tiefer als bei irgend einem Normalversuche mit gleicher Dosis. *Die Extirpation der Transplantate ist in diesem Falle somit von einer auffallenden Senkung und wahrscheinlich auch abgekürzten Reaktionsdauer gefolgt.*

Kaninchen 61: Totalepinephrektomie, Rinde mit Erfolg transplantiert (»regressive Zellen», Regeneration); Transplantate bei einer dritten Op. entfernt; bei Obduktion akzessorische Nebennieren (Rinde), zusammengenommen 30 mg wiegend, angetroffen. Überlebte die 2. Operation ein Jahr, plötzlicher Tod. (Tab. XVI.)

Versuch 1, nach Transplantation beider Nebennieren ausgeführt, zeigt ein normales Blutzuckermaximum aber eine bemerkenswerte kurze Ablaufs-

Tabelle XVI

Kaninchen 61

Versuch 1. 1/3. 2.3 kg. 43 T. nach Ext. der linken, 30 T. nach Ext. der rechten Nn. (beide transpl.)
» 2. 10/3. 2.3 » 5 » » » » Transplantate.
» 3. 4/10. 3.6 » 213 » » » » »
» 4. 9/12. 3.1 » 279 » » » » »
» 5. 31/12. 3.3 » 301 » » » » »

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5
Präform. Blutzucker	0.09 0.08	0.07	0.080	0.100	0.09
Traubenzucker	12 g	12 g	12 g	10 g	12 g
Nach 20 Min.	0.16	—	—	—	—
» 40 »	0.17	0.11	—	0.115	—
» 1 St.	0.14	0.13	0.178	—	0.137
» 1 » 30 »	0.13	0.11	—	0.109	—
» 2 »	0.09	0.10	0.19	0.109	0.135
» 3 »	0.08	0.09	0.150	0.086	0.085
» 4 »	0.08	—	0.079	0.070	—
» 5 »	—	0.09	—	—	—
» 5 » 30 »	0.08	—	—	—	—
Urinzucker	0	0			0

dauer (2 Stunden bei einer Zuckerdosis von 5g/kg). In Versuch 2, 5 Tage nach Extirpation der Transplantate, liegt das Maximum um 0.04 % niedriger (bei 0.13 %); im übrigen finden wir die gleichen Verhältnisse wie in Versuch 3 bei Nr. 66. Der Blutzucker bleibt bei einem Werte 0.02 % über dem Ausgangswerte. Die Versuche 3—5 wurden 7—10 Monate später ausgeführt. Da das Gewicht des Tieres jetzt um ca. 50 % vermehrt, aber die gleiche Zuckerdosis angewendet wurde (Mit Ausnahme bei Versuch 4, wo es etwas niedriger ist), wird auch die Dosis pro kg Körpergewicht etwas kleiner (3.5 g). Der erste Versuch innerhalb dieser Gruppe, Versuch 3, zeigt eine Reaktion, die sowohl bezüglich des Blutzuckermaximums als auch der Ablaufsdauer mit den Normalversuchen wohl übereinstimmt. (vgl. bes. Versuche mit Nr. 48, wo die Dosis 4.1 g/kg war). Bei den beiden folgenden Versuchen erhält man wieder eine sehr geringgradige und auch kurze Reaktion, und mit der, wenn auch etwas geringeren Dosis in Versuch 4, erreicht man kaum eine sichere Steigerung. Das Körpergewicht war bei Ausführung von Versuch 3 das höchste, welches dieses Tier überhaupt je gezeigt hatte; bei den folgenden Versuchen und bis zum Tode des Tieres liegt es um 3—400 g niedriger.

Eine alimentäre Blutzuckerreaktion, welche schon nach Transplantation beider Nebennieren abnorm kurz ist, weist in diesem Falle nach Extirpation der Transplantate bedeutende Schwankungen auf: bei 3 Versuchen eine abnorm niedrige bei einem 4. eine vollkommen normale Reaktion.

c) Versuch mit Lävulosezufuhr

Tabelle XVII

	Kaninchen 61 11/4. 2.35 kg 37 Tage nach Ext. der Transplantate	Kaninchen 62 11/4. 3.1 kg Nicht oper.	Kaninchen 66 15/4. 2.1 kg 41 Tage nach Ext. der Transplantate	Kaninchen 68 15/4. 2.6 kg Nicht oper.
Präeformierter Blutzucker	0.077	0.070	0.076	0.078
Lävulose	12 g	12 g	15 g	15 g
Nach 20 Min.	0.07	0.10	—	—
» 30 »	—	—	0.09	0.08
» 40 »	0.06	0.08	—	—
» 1 St.	0.08	0.08	0.10	0.09
» 1 » 30 »	0.07	0.075	—	—
» 2 »	0.07	0.08	0.09	0.09
» 4 »	—	—	0.10	0.10
Urinzucker	0	0	0	0

Diese Serie umfasst zwei Versuche bei Tieren, deren Nebennieren vollständig entfernt waren (inkl. der Rindentransplantate), Nr. 61 und 66, daneben als Kontrolltiere zwei normale Kaninchen, Nr. 62 und 68. Sämtliche Tiere gehören demselben Wurf an. Die Lävulose — Präparat »Schering» in 20 %iger Wasserlösung — wurde in gewöhnlicher Art und Weise mittels Magensonde zugeführt. Die operierten Tiere unterscheiden sich nicht von den Kontrolltieren. In beiden Fällen erhält man nach Lävulosezufuhr nur unbedeutende Blutzuckerveränderungen. Übergang von Zucker in den Urin konnte überhaupt nicht festgestellt werden.

Nach Schwartz soll — wie schon früher erwähnt — bei epinephrektomierten Ratten die Fähigkeit der Leber, aus Lävulose Glykogen zu bilden, aufgehoben sein. *Die hier geschilderten Versuche sprechen in keiner Weise für eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für Lävulose bei epinephrektomierten Kaninchen.*

d) Blutzuckerreaktion nach Galaktosezufuhr

Tabelle XVIII

	Kaninchen 72		Kaninchen 81
	1. 1/1. 3 kg. Beide Nebennieren transpl. 18 Tage nach der letzten Op.	2. 14/1. 2.83 kg 11 Tage nach Ext. der Transpl.	14/1. 3.2 kg Nicht operiert.
vor Zuckerzufuhr.	0.079	0.070	0.078
	6 g Galaktose (Kahlbaum) in 30 cm³ Wasser per os.		
Nach 20′	0.166	—	—
40′	0.202	0.144	0.119
1 St.	0.209	—	—
1 1/2 »	0.223	0.214	0.219
2 »	0.213	—	—
3 »	0.179	0.145	0.185
4 1/2 »	0.154	0.094	0.120
6 »	—	0.057	0.082
Urinzucker	1.8 % 0.9 g	1.2 % 0.9 g	0.8—1.33 % 1.4 g

Wie schon Bangs Versuch zeigt, gibt Galaktose bei Darreichung per os eine viel stärkere Blutzuckerreaktion als die gleiche Menge Traubenzucker. Kaninchen 81 erhielt 2 g/kg und reagierte darauf mit einer Blutzuckersteigerung von rund 0.22 % welche wohl nach 6 aber noch nicht nach 4 1/2 St. abgeklungen war. Das gleiche Maximum und auch sonst die gleiche Reaktion bei gleicher Dosis zeigte Nr. 72 bei zwei Versuchen, von welchen der erste nach der Transplantation beider Nebennieren, der zweite nach Entfernung der Transplantate durchgeführt wurde. Die Zuckerausscheidung bei Nr. 72 ist die gleiche bei beiden Versuchen, jedoch etwas niedriger als bei Nr. 81. *Die Versuche geben an die Hand, dass die Assimilationsfähigkeit für Galaktose durch Epinephrektomie nicht beeinflusst wird.*

Zusammenfassung der Resultate

Die normale Blutzuckerreaktion nach peroraler Zufuhr von Glykose in 20 %iger Wasserlösung ist auf Grund von insgesamt 25 Bestimmungen an 16 verschiedenen Kaninchen folgende:

a) Bei einer Zuckerdosis von ungefähr 5 g/kg Körpergewicht (12 Versuche) erreicht man nach 40 (30—60) Min. einen Maximalwert von 0.17 % (0.15—0.20) und gelangt nach 4 Stunden (3—4 1/2 St.) wieder zum Ausgangswert zurück (bei einer Genauigkeit bis zu 0.01 %). Glykosurie tritt nicht auf.

b) Bei einer Zuckerdosis von 2 g/kg (13 Versuche) erreicht man nach 40 (20—60) Min. ein Maximum von 0.14 % (0.13—0.17) und die Reaktion ist nach 2 Stunden (2—3 St.) beendet.

c) Bei wiederholten Versuchen mit gleicher Zuckerdosis beim gleichen Tier erhält man nahezu übereinstimmende Reaktionen. Bei meinen an 6 verchiedenen Tieren angestellten Versuchen war die höchste Differenz zwischen den Maximalwerten 0.02 %; der Zeitpunkt der Erreichung des Maximums, sowie der des Aufhörens der Hyperglykämie zeigten sich vollkommen übereinstimmend. Mit Rücksicht auf früher in der Literatur mitgeteilte Fälle (Stenström) dürften doch Differenzen von weniger als 0.04 % bezüglich des Maximums und solche von weniger als einer Stunde bezüglich der Ablaufsdauer

als innerhalb der normalen Variationsbreite fallend angesehen werden können.

d) Länger andauernder Hunger ruft — wie früher gezeigt — vor allem eine Verlängerung der Reaktion hervor.

In unmittelbarem Anschluss an die Nebennierenoperationen zeigen die Reaktionen:

a) 4—24 Stunden nach der ersten Nebennierenoperation eine auffallende Verlängerung (34 : 2, 45 : 2 und 50 : 2).

b) Bei dem nach der 2. Nebennierenextirpation auftretenden Symptomenbild von akuter Nebenniereninsuffizienz trat in sämtlichen 3 untersuchten Fällen (Nr. 34, Vers. 3, 50, Vers. 4 und 88) eine Verlängerung der Reaktion ein. Im übrigen verhielten sich diese Reaktionen etwas verschiedenartig. Bei 2 Fällen wurde das Maximum später als normal erreicht, einmal erst nach 3 Stunden (Nr. 34). Die Differenz zwischen dem Ausgangswerte und dem Maximalwerte ist bei keinem der Fälle geringer als die entsprechende Differenz in den Normalversuchen. Die Reaktion kann man deswegen keineswegs als abgeschwächt bezeichnen.

Nach unvollständiger Epinephrektomie erhielt ich normale Reaktion bei: 17 (Vers. 3 und 4) und 24 (Vers. 2), nach einseitiger Epinephrektomie: bei 27 : 1, 72 : 4.

Epinephrektomierte Tiere — sowohl mit als ohne Transplantat — haben in der Mehrzahl der Fälle eine vollständig normale alimentäre Blutzuckerreaktion gezeigt: Mit Transplantaten: 27 : 2, (22 : 3), 26 : 2, 63, 55 : 1 & 2, 66 : 1. Ohne Transplantat: 27 : 3, 72 : 11, 90 : 2 bis 4, 61 : 3.

Bei einer Reihe von Fällen wurden jedoch kleinere Veränderungen der Reaktion beobachtet u. zw. nach 2 verschiedenen Richtungen:

a) eine Verlängerung der Reaktion:

Diese Veränderung zeigte sich gleichzeitig mit andauernder Gewichtsabnahme — bes. bei dem Zustand den ich hier als subakute Nebenniereninsuffizienz bezeichnete — 82: 2 bis 4, (90 : 5). Bei einem Fall (Nr. 72) war die Reaktion auf solche Weise verändert, so lange das Tier durch längere Zeit ein niedrigeres Körpergewicht als das vor der Operation bestandene zeigte (72 : 9 & 10); aber es ging zur normalen Reaktion zurück, sowie Gewichtsvermehrung eintrat (72 : 11).

b) Eine Senkung der Reaktion (manchesmal auch eine Verkürzung) zeigte sich bei 3 Fällen nach der Entfernung des Rindentransplantates. (22 : 4, 66 : 3, 61 : 2, 4, 5). Bei einem dieser Fälle, wobei das Tier wiederholten Untersuchungen unterworfen wurde, erhielt ich jedoch bei einem Versuch auch eine normale Reaktion (61 : 3).

Lävulosezufuhr (ung. 5 g/kg) rief weder bei 2 epinephrektomierten Tieren (ohne Rindentransplantat) — Nr. 61 und 66 — noch bei den normalen Tieren Nr. 62 und 68 irgend eine deutliche Blutzuckersteigerung und auch keine Glykosurie hervor.

Galaktosezufuhr 2 g/kg bewirkte bei einem epinephrektomierten Tiere (Nr. 72) sowohl vor als auch nach der Extirpation der Rindentransplantate die gleiche Blutzuckerreaktion wie bei einem normalen Tiere (Nr. 81) hervor. In allen 3 Versuchen trat im Urine reduzierende Substanz in ungefähr gleicher Menge auf.

4. Diskussion

Teoretisches über die alimentäre Blutzuckerreaktion

Die alimentäre Blutzuckerreaktion wird vielfach, besonders als klinische Untersuchungsmethode, angewendet. Die Erfahrung hat gelehrt, dass bei vielen Krankheiten, vor allem aber bei endokrinen Störungen, diese Reaktion in atypischer Form auftreten kann. Eine Auslegung dieser Funktionsprobe erfordert einen wenigstens in einigen Punkten eingehenderen Einblick in die Prozesse, welche den Verlauf der Reaktion bestimmen, als wir heute haben. Eine Übersicht über das bisher in dieser Frage Bekannte, mit besonderer Rücksicht auf die Verhältnisse beim Kaninchenversuch möge hier folgen — teilweise im Anschluss an Pollaks Darstellung.

Bei einem hungernden Tiere besteht — wie unter anderem aus Versuchen mit Leberexstirpation (Mann & Magath u. a.) hervorgeht — eine Zuckerabsonderung von der Leber ins Blut. Deren Grösse lässt sich einigermassen nach Coris gleichzeitigen Be-

stimmungen vom Blutzuckergehalt in den Lebervenen und dem der Arteria femoralis beim Kaninchen abschätzen. Die Differenz betrug im Durschnitt bis zu 23 mg Glykose auf 100 g Blut. Bei einem Lebergewicht von 80 g eines 2 kg Kaninchens mit einer Blutzirkulation von 65—70 g/Min. (berechnet nach Burton-Opitz' Bestimmungen an Hunden) erhält man eine Zuckerausscheidung von ung. 1 g/St. Mann & Magath konnten doch mit etwas geringeren Zuckermengen — 0.25 g/kg und St. — einige Zeit das Leben an leberberaubten Hunden aufrecht erhalten). Dieser Zuckerstrom muss zum grössten Teil von neugebildetem Zucker (aus Eiweiss und Fett) herrühren, da der Glykogenvorrat auch unter günstigsten Verhältnissen unbedeutend im Vergleich mit der Zuckersekretion ist. Die letztere ist im allgemeinen der Zuckerkonsumption in den Geweben angepasst und der Blutzuckerspiegel bleibt im grossen und ganzen konstant (die endogene Blutzuckerregulation — Pollak).

Nach der Zuckerzufuhr in den Verdauungskanal kommt bei Beginn der Zuckerresorption von seiten des Darmes ein neuer Zuckerzulauf zustande. Zwei von Bang mitgeteilte Versuche an Kaninchen zeigen, dass nach Darreichung von 10 g Glykose ung. 4 g während der ersten Stunde resorbiert wurden. Bei einem dritten Versuch wurde während 2 Stunden 6.6 g aufgenommen, bei einem vierten Falle war die Resorption nach 5 Stunden noch nicht ganz beendet. Eingehendere Untersuchungen beim Kaninchen liegen nicht vor, aber die Resultate stimmen mit den von Albertoni u. a. an Hunden ausgeführten mehr umfassenden Untersuchungen wohl überein.

Der gewöhnliche Effekt der Zuckerzufuhr zeigt sich in Form einer Blutzuckersteigerung. Eine quantitative Berechnung zeigt, dass diese nicht der Ausdruck für eine Reservoirfunktion der Blutmasse ist (eine Vermehrung mit 0.1 % bedeutet nichts anderes als eine Vermehrung der im Blute zirkulierenden Zuckermenge um 0.1 g — somit $^1/_{40}$ der innerhalb einer Stunde resorbierten Menge). Sicherlich ist die Konzentrationssteigerung an und für sich das Wesentliche. A priori scheint diese auch geeignet, die Zuckerelimination aus dem Blute zu begünstigen und die Zuckerabsonderung von der Leber zu hemmen. (Ein direkter Beweis für das Stattfinden einer solchen Hemmung sieht Pollak in Isaacs Untersuchungen über die Reduktions- und Polarisationswerte des Blutzuckers nach Lävulosezufuhr.) Pollak legt grosses Gewicht auf diesen Faktor. Die quantitativen Berechnungen zeigen, dass auf jeden Fall nur ein kleiner Teil des Resorptionsstromes dadurch kompensiert werden kann. Bei einer lebhafteren Zuckerneubildung in der Leber (wie bei Hyperthyreoidismus?) hat dieser Faktor vielleicht eine grössere Bedeutung.

Früher war man geneigt, der Leber die dominierende Rolle bei der *exogenen* Blutzuckerregulation zuzuschreiben (Pollaks Terminologie). Hierfür sprach u. a. die starke alimentäre Blutzuckersteigerung bei gewissen Leberkrankheiten und bei Vergiftungen, welche in erster Linie der Leber schaden (Hydrazin, Underhill).

Dass der Zucker wirklich teilweise dort abgelagert wurde, ist auf Grund von Untersuchungen an Kaninchen von Cori und seinen Mitarbeitern besonders klar nachgewiesen worden. Durch ein vorher angelegtes "Fenster" in der Bauchwand konnte man mit Leichtigkeit wiederholte Extirpationen kleiner Leberstücke vornehmen und auf diese Art die Menge des freien "Leberzuckers" und das Glykogen Stunde für Stunde nach der Zuckerzufuhr bestimmen. Schon Bang hebt hervor, dass nur ein kleinerer Teil des Zuckers in der Leber abgelagert wird — bei verschiedenen Versuchen fand er hier nach 1—2 St. 15—18 % der resorbierten Zuckermenge. Gleichzeitige Bestimmungen von Venenblutzucker und Arterien- (oder Kapillar-) Blutzucker in periferen Gefässgebieten haben eine Differenz gezeigt, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen unbedeutend, aber während und nach der alimentären Hyperglykämie grösser ist u. zw. so, dass das Venenblut immer die niedrigsten Werte aufweist (Hagedorn, Foster).

Nach dem folgenden Versuche von Palmer zu urteilen, wäre die Muskulatur ein wichtiger Ablagerungsplatz: Ein 15 kg Hund wurde eine Stunde nach Zufuhr von 97 g Dextrose

getötet. Von 19.5 g, die resorbiert waren, wurden in der Magen- und Darmwand 6 g angetroffen. Die übrigen 13.5 g verteilen sich folgendermassen: im Blute 1.3 g (10 %), in der Muskulatur 3.2 g (24 %), in der Leber, Nieren, Lungen und Haut zusammen 1.9 g (14 %).

Pollak meint nun, dass der zugeführte Zucker von den Geweben aufgenommen und zunächst auf gleiche Weise wie z. B. das Kochsalz aus dem Blute durch Aufstapelung in den Geweben verschwindet, aufgelagert wird. Die Glykogensynthese soll hingegen für das Verschwinden des Zuckers von untergeordneter Bedeutung sein, da diese allzu langsam abläuft. Ältere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass erst 12—20 Stunden nach einer grösseren Kohlehydratzufuhr der Glykogengehalt der Leber sein Maximum erreicht. Doch scheint es, als ob man der Glykogensynthese eine weit grössere Bedeutung für den Verlauf der Blutzuckerreaktion zuschreiben muss als Pollak es tut, und dies aus folgenden Gründen: zunächst scheint die Glykogensynthese bedeutend schneller vor sich zu gehen als Pollak dies voraussetzt. Palmer injizierte intravenös 4 g Traubenzucker per kg Körpergewicht und fand dabei, dass der Glykogengehalt der Muskeln nach $1^1/_2$ St. auf 0.34 % stieg. Die Tiere waren mit Andrenalin — Phlorhizininjektionen vorbehandelt und die Muskulatur war, wie Analysen von herausgeschnittener Muskulatur zeigten, vor den Zuckerinjektionen glykogenfrei. Während dieser $1^1/_2$ Stunden hatte sich somit mehr als ein Drittel der zugeführten Zuckermenge allein in den Muskeln in Glykogen umgewandelt (Palmer rechnet damit, dass diese $^3/_7$ des Körpergewichtes ausmachen). Cori, Cori & Pucher führten nach Einführung von Traubenzucker in den Magen von Kaninchen gleichlaufende Bestimmungen von Blutzucker, freiem Leberzucker und Leberglykogen aus. Bei einem von diesen Versuchen war vor der Zuckerinjektion 0.354 % freier Leberzucker und 1.5 % Glykogen vorhanden und die entsprechenden Zahlen betrugen nach 2 Stunden 0.45 % bezw. 2.48 %. Mit anderen Worten der Glykogenzuschuss war 10 Mal grösser als der von freiem Zucker. In einem anderen Versuche war dieser nach 3 Stunden ung. 4 Mal grösser, in einem 3. Versuch nach einer Stunde mehr als 4 Mal grösser. Bissinger, Lesser & Zipf, fanden bei Versuchen mit Mäusen nach 2—3 Stunden nahezu die Hälfte des injizierten Zuckers in Form von Glykogen (Analyse des gesamten Tieres). Diese Versuche sprechen selbstverständlich nicht gegen die Annahme, dass die Polymerisierung des Zuckers von grösserer Bedeutung für dessen Verschwinden aus dem Blute ist.

Dass der Glykogengehalt der Leber erst lange nach Kohlehydratzufuhr sein Maximum erreicht, kann möglicherweise durch den Rücktransport von Zucker aus den Geweben zur Leber erklärt werden (irgend ein Beweis dafür, beispielsweise durch Beobachtung des Eintretens eines entgegengesetzten Verhältnisses zwischen Arterien- und Venenblutzucker gibt es jedoch nicht) oder eher durch Aufsparen von neugebildetem Zucker in der Zeit, wo den Muskeln noch ihr eigener neu aufgefüllter Kohlehydratvorrat zur Verfügung steht.

Direkt für die Bedeutung der Glykogenbildung spricht z. B. das verschiedene Verhalten der Blutzuckerreaktion nach einerseits Glykose- und andererseits Galaktosezufuhr (Foster u. a.; vergl. auch Galaktoseversuch bei Nr. 81 mit der Normalkurve für die gleiche Dosis Glykose). Die Galaktose, die ein schlechter Glykogenerzeuger ist, gibt eine viel höhere und länger anhaltende Blutzuckersteigerung. Das gleiche gegenteilige Verhalten besteht zwischen der Glykosekurve beim normalen und der beim diabetischen Organismus. Insulininjektionen regen die Glykogenbildung an (Bissinger, Lesser & Zipf), aber unterdrücken die Blutzuckersteigerung nach Glykosezufuhr (Eadie & Macleod, Cori und Mitarbeiter.)

Bei der gewöhnlichen Reaktion auf Glykosezufuhr beginnt der Blutzucker zu einer Zeit, wo die Zuckerresorption anscheinend am lebhaftesten vor sich geht, zu sinken. Oft dürfte der Blutzucker zu seinem normalen Niveau zurückkehren, noch bevor die Resorption abgeschlossen ist. Auf jeden Fall hat eine neuerliche Zuckerzufuhr kurz nach der ersten

— wie dies Bang zuerst zeigte — keine oder nur eine geringe Blutzuckersteigerung zur Folge. Diese Bahnung des Eliminationsprozesses lässt sich schwer erklären, wenn man eine "salzartige Aufstapelung" des Zuckers in den Geweben annimmt. Die steigende Konzentration müsste ja statt dessen einen immer stärkeren Widerstand gegen die Zuckeraufnahme entgegensetzen. Eher kann man sich vorstellen, dass eine Steigerung des Umwandlungsprozesses unter dem Einfluss der Zuckerzufuhr besteht. (Brugsch & Horsters teilen mit, dass sie bei einer in ihren Einzelheiten noch nicht veröffentlichten Untersuchung zeigen konnten, dass Kohlehydratzufuhr eine gesteigerte Insulinabsonderung von Pankreas auslöst.)

Die Zuckerzufuhr ist von einer Steigerung der CO_2-Ausscheidung, welche ungefähr gleich lange wie die Resorption vom Darm, aber auf jeden Fall länger als die Blutzuckersteigerung dauert, gefolgt (Johansson). Traugott hat auf das entgegengesetzte Verhalten, welches zwischen der Blutzuckerreaktion einerseits und der Steigerung der Verbrennung andererseits, besteht, hingewiesen. Somit erhält man beispielsweise bei Glykosezufuhr nach längerem Hunger eine stärkere und länger andauernde Blutzuckersteigerung als unter normalen Verhältnissen; hingegen zeigt die CO_2-Produktion eine geringere Steigerung.

Die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, ist nach längerem Hunger herabgesetzt. Jetzt weiss man indessen, dass die Glykogensynthese in engem Zusammenhang mit der Verbrennung einer gewissen Menge Zuckers (oder Milchsäure) steht. Es liegt nahe an der Hand, in dem eben angedeuteten Verhalten einen Zusammenhang zwischen den zuerst angedeuteten Fakta zu suchen. Die Frage von der "spezifisch dynamischen Wirkung" der Kohlenhydrate scheint jedoch von diesem Standpunkte aus noch nicht Gegenstand näherer Untersuchung gewesen zu sein. Sollte eine solche ein Resultat in der eben angedeuteten Richtung ergeben, würde dies einen Weg eröffnen, der Glykogenbildung nach Kohlenhydratzufuhr indirekt folgen zu können.

Die Insulinforschung hat von neuem die Aufmerksamkeit auf das schon von Bang nachgewiesene Verhalten gerichtet, dass ein grosser Teil des zugeführten Zuckers im Organismus überhaupt nicht — sei es als freier Zucker oder in Form von Glykogen — aufgefunden werden kann. Ob sich dieser "verschwundene" Zucker in Form von intermediären Produkten der Glykogensynthese vorfindet, welche Produkte sich den gewöhnlichen Analysemethoden entziehen, lässt sich derzeit wohl nicht entscheiden. Allerdings geschieht bei Insulinvergiftung die Umwandlung nach anderen Endprodukten hin als nach dem Glykogen. Bei Bissingers Versuchen trat unter Einwirkung von Insulin nach Injektion von Zucker die Glykogenbildung mindestens dreimal schneller als sonst auf (insulinbehandelte Mäuse zeigten eine halbe Stunde nach Zuckerinjektion mehr als dreimal so grosse Glykogenvermehrung als nicht insulinbehandelte Tiere). Dieses Glykogen war jedoch schon nach einer halben Stunde verschwunden. Es dürfte noch nicht bestimmt entschieden sein, ob dieses Verschwinden durch Verbrennung erklärt werden kann oder ob die Transformation auf andere Weise zu stande kommt.

Diese Übersicht dürfte zeigen, dass für den Verlauf der alimentären Blutzuckerreaktion nicht die Aufnahme des Zuckers in die Gewebe an und für sich sondern vor allem dessen Transformation — und damit in erster Linie die Glykogenbildung von ausserordentlicher Bedeutung ist. Es scheint mir somit, dass bei Veränderungen in der alimentären Blutzuckerreaktion die Ursache in erster Hand in Veränderungen der Zuckertransformation d. h. vor allem in der Glykogenbildung zu suchen ist. Mit Rücksicht darauf, dass möglicherweise auch andere synthetische Produkte als Glykogen gebildet werden können, dürfte der neutrale Begriff Assimilation doch vorzuziehen sein. Dass auch gesteigerte Zuckerverbrennung eine Hemmung der alimentären Blutzuckerreaktion hervorrufen kann, wird durch solche Versuche, wo Muskelarbeit nach Zuckerzufuhr ausgeführt wurde, gezeigt (Staub u. a.). Gewöhnlich ist jedoch die Verbrennung von untergeordneter Bedeutung

— wie dies Pollak hervorhebt. Die Steigerung nach Glykosezufuhr entspricht nach Johansson nur 10 % der zugeführten Zuckermenge.

Neben der Zuckerassimilation muss jedoch auch die Resorption des Zuckers vom Darme aus von Bedeutung sein. Dass nach Stärkezufuhr die Blutzuckersteigerung gewöhnlich ausbleibt, ist nach Bang der langsamen Resorption zuzuschreiben. Böes Beobachtungen, dass die Konzentration der zugeführten Zuckerlösung auf die Blutzuckerreaktion einwirkt, dürfte am ehesten seine Erklärung hierin finden. Staubs früher genannte Beobachtung einer sehr plötzlichen Blutzuckersteigerung nach Zuckerzufuhr mittels einer Duodenalsonde kann man als einen weiteren Beleg dafür ansehen. Im Übrigen weiss man jedoch wenig über die Bedeutung dieses Faktors.

Schliesslich mag daran erinnert werden, dass ungeeignete Versuchsanordnungen eine gesteigerte Zuckerabsonderung von seiten der Leber hervorrufen können. Auf diese Art kann eine scheinbar verstärkte Reaktion dadurch entstehen, dass sich eine emotionelle Glykämie zur alimentären gesellt. Es scheint, als ob diese Fehlerquelle bei den klinischen Untersuchungen, wo man oft eine verstärkte Reaktion bei nervösen Patienten gefunden hat, zu wenig beachtet worden ist.

Ein Prozess, welcher nur ausnahmsweise in Betracht kommt, ist die Absonderung von Zucker durch die Nieren. Dass diese auch von anderen Faktoren als von der Zuckerkonzentration im Blute abhängig ist, zeigt das zeitweise Auftreten von Veränderungen der "Zuckerschwelle". Wenigstens eine leichtere Veränderung der Zuckerschwelle scheint die Blutzuckerkurve nicht zu beeinflussen: Stenström fand unter Einwirkung von Pituitrininjektionen eine normale Blutzuckerreaktion, obwohl ein Teil des Zuckers in den Urin überging.

Folgende Prozesse, die Resorption, die Glykosekretion der Leber und — was am wichtigsten ist — die Zuckerassimilation (Glykogenbildung), in gewisser Beziehung auch die Zuckerverbrennung dürften vor allem für den Verlauf der Reaktion bestimmend sein. Die Beeinflussung der Reaktion geschieht durch das Eingreifen derselben in einen oder mehrere genannter Prozessen.

Die Verstärkung der Reaktion nach längerem Hunger beruht aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer herabgesetzten Glykogenbildungsfähigkeit (Barrenscheen fand eine derartige Störung bei der isolierten Leber von hungernden Tieren). Ob dies der geringe Glykogengehalt in den Geweben an und für sich oder die Reaktion des Blutes (Pollak; Elias hat gezeigt, dass Azidose, durch Zufuhr von Säure hervorgerufen, eine Verstärkung der Reaktion mit sich bringt) oder vielleicht ungenügende Insulinabsonderung (Brugsch & Horsters) ist, lässt sich wohl noch nicht entscheiden. Man kann vermuten, dass es sich um einen gleichartigen Mechanismus handelt, wenn die Reaktion nach vorausgegangener Muskelarbeit verstärkt auftritt (Staub; Bergmark) oder unmittelbar nach einseitiger Epinephrektomie (wie hier beobachtet wurde), beides Eingriffe, welche, wie auch der Hunger, zu einer Glykogenreduktion in der Leber führen.

Dass endokrine Faktoren auf die Blutzuckerreaktion einwirken, ist von zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen her bekannt. Von dominierender Bedeutung für die exogene Blutzuckerregulierung ist das Pankreas. Die bedeutend verstärkte Reaktion bei klinischer und experimenteller (Langfeldt) Diabetes kann durch eine geeignete Insulindosis innerhalb normale Grenzen zurückgeführt werden. "Hyperinsulinismus" kann die Reaktion vollständig unterdrücken. Hierbei dürfte die stimulierende Wirkung des Insulins auf die Glykogenbildung in erster Linie in Betracht kommen. Eine solche wurde von Banting und seinen Mitarbeitern (Best, Collip, Macleod & Noble) für pankreasdiabetische Tiere, von Bissinger, Lesser & Zipf für normale Tiere (Mäuse) gezeigt. Bei dem pankreasdiabetischen Tiere erhielten obengenannte Verfasser Glykogenanhäufung in der Leber, während gleichzeitige Zufuhr von Insulin und Glykose beim normalen Tiere weder bei Cormick & Macledos noch bei Coris Versuchen irgend eine stär-

kere Anhäufung von Leberglykogen als einfache Glykosezufuhr hervorrief. Dagegen wurde gesteigerte Zuckeraufnahme in den periferen Geweben bei Hyperinsulinismus auf mehrere Arten gezeigt: Cori & Cori führten gleichzeitige Bestimmungen von Blutzucker in a. und v. femoralis am Kaninchen aus. Unter normalen Verhältnissen erhielten sie etwas niedrigere Werte im Venenblute (Differenz 0.007 %). Während der Hyperglykämie nach Glykosezufuhr (per os) wurde diese Differenz etwas grösser, stieg aber nach Injektion von Insulin (in einer Dosis, die genügend gross war, um die alimentäre Blutzuckerreaktion zu unterdrücken) bedeutend (ung. 0.020 %). Hepburn & Latchfords Versuche am isolierten Kaninchenherz, ebensowie Dale & Burns Versuch mit einem Präparat, in der Hauptsache aus Skelett, Muskulatur, Herz und Lungen einer Katze bestehend, zeigen das Gleiche: vom zugeführten Zucker verschwindet unter Insulineinwirkung mehr als gewöhnlich.

Lesser kommt bei einer kritischen Betrachtung der Literatur und auf Grund von eigenen zahlreichen Versuchen zu dem Schluss, dass die innere Sekretion des Pankreas die Geschwindigkeit des gekoppelten Prozesses von Kohlenhydratoxydation und Glykogensynthese beeinflusst. Dass das Insulin die Zuckerverbrennung in dem Geweben vermehrt, zeigen unter anderen Ahlgrens Versuche.

Wahrscheinlich wirkt das Insulin daneben auch hemmend auf die Zuckerbildung aus Nichtkohlehydraten — eine Auffassung zu welcher u. a. Geelmuyden, Cramer, Laufberger auf verschiedenen Wegen gekommen sind. Auch eine solche Wirkung müsste selbstverständlich in ihrer Art der Blutzuckersteigerung entgegenarbeiten. Ob die Resorption vom Darme her beeinflusst wird, dürfte bisher noch nicht untersucht sein.

Neben dem ausserordentlich starken und charakteristischen Effekt des Pankreas ist die Wirkung der übrigen endokrinen Faktoren auf die Kohlehydrattoleranz und Blutzuckerreaktion bedeutend geringer. Dazu kommt, dass die Resultate verschiedener Untersuchungen einander ziemlich weitgehend widersprechen. Klinisch hat man bei Zuständen, welche man als Hyperthyreose (u. a. bei morbus Basedowii) bezeichnet, oft eine mehr hochgradige (aber gewöhnlich nicht ausgesprochen verlängerte) Blutzuckersteigerung als bei normalen gefunden. Tierexperimente liegen bisher noch nicht publiziert vor. Für hypothyreotische Zustände beim Menschen wechseln die Angaben: Janney & Isaacson fanden eine verlängerte, Olmsted & Gay eine subnormale Reaktion. Nach Thyrektomie an Hunden fanden die erstgenannten Verfasser eine verlängerte Reaktion. Das Thyreoideahormon scheint den Totalumsatz zu erhöhen und den Eiweisszerfall zu vermehren. Nach Cramer steigert das Thyroxin die Zuckerverbrennung; ist die Kohlehydratzufuhr in der Nahrung unzureichend, wird die Fähigkeit der Leber, Kohlehydrat aus Eiweiss und ev. aus Fett zu bilden, in Anspruch genommen. Dass der Glykogenbestand der Leber bei Hyperthyreoidismus reduziert ist, sieht Cramer nicht als ein Zeichen mangelnder Fähigkeit, Glykogen zu bilden, an, sondern als eine Folge lebhaften Zuckerumsatzes: das Leberglykogen repräsentiert die Balance zwischen neugebildetem und abgesondertem Zucker.

Während manifester parathyreopriver Tetanie bei Hunden erhielt Salvesen eine gesteigerte alimentäre Blutzuckerreaktion. Durch reichliche Ca-Zufuhr nach der Operation konnte er die Tetanie latent halten; während dieser Zeit war die Reaktion normal. Die Veränderungen in der Reaktion folgten hier dem Kalziumgehalt des Blutes. Möglicherweise sind hier die Veränderungen betreffs der Blutzuckerreaktion sekundär gegen über den Schwankungen im Ionengleichgewicht.

Was die Verhältnisse bei den Hypophysenstörungen betrifft, wiedersprechen sich die Angaben sowohl der klinischen als auch der experimentellen Untersuchungen. Das Pituitrin beeinflusst nicht die alimentäre Blutzuckerreaktion, senkt aber die Zukerschwelle (Stenström). Dagegen hemmt es, wie derselbe Verfasser zeigte, die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins. Auch

die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins wird beeinträchtigt (Burn).

Tsubura erhielt gesteigerte alimentäre Blutzuckerreaktion und eine niedrigere Blutzuckerschwelle nach Kastrierung oder Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen bei Kaninchen: Ogushi & Tonita fanden im Gegenteil eine gesteigerte Kohlehydrattoleranz bei kastrierten Männchen. Auch für Adrenalin fand Tsubura einen gesteigerten Effekt bei kastrierten Tieren, was mit Guggisbergs Beobachtungen an Kaninchen übereinstimmte; auch konnte er bei Frauen nach Ovarotomie und oft auch im Klimakterium die gleichen Beobachtungen machen.

Noch wissen wir derzeit viel zu wenig über die Einwirkung dieser Organe auf den Kohlehydratumsatz, so dass eine Erklärung des Mechanismus dieser Störungen nicht möglich ist. Das angeführte Beispiel, dass ein Hormon die Wirkung eines zweiten modifizieren kann, deutet an, dass es sich hier wahrscheinlich um komplizierte Verhältnisse handelt. Da die Störungen sowohl weniger ausgeprägt und — nach allem zu urteilen — weniger konstant sind, kann man vermuten, dass diese Organe nicht direkt in die Prozesse, welche in erster Hand den Verlauf der Blutzuckerreaktion bestimmen, eingreifen.

Frühere Untersuchungen über Zuckertoleranz und Blutzuckerreaktion bei Nebenniereninsuffizienz

Die exogene Blutzuckerregulation nach Epinephrektomie ist bisher wenig untersucht. In beiden bisher vorliegenden Untersuchungen wird sie als normal angegeben.

Allen (1924) verwendete Hunde als Versuchstiere. Diese wurden partieller Epinephrektomie in zwei Sitzungen unterworfen, wobei ungefär $^1/_6$ der totalen Rindenmenge zurückgelassen wurde. Sowohl vor der ersten als auch 2—3 Wochen nach der zweiten Operation wurde die Reaktion des Tieres auf intravenöse Traubenzuckerinjektionen — 0.5 g/kg Körpergewicht — jede 20. Minute innerhalb dreier Stunden gegeben, untersucht. Der Blutzucker wurde jede Stunde auf Grund von unmittelbar vor einer Injektion entnommenen Probe bestimmt (somit 20 Minuten nach der letzten Injektion). Während des Verlaufes eines Versuches zeigen die Blutzuckerwerte, wie zu erwarten war, starke Schwankungen. Sie bewegen sich bei zwei Tieren vor und nach den Nebennierenoperationen im grossen und ganzen innerhalb der gleichen Grenzen. Ein drittes Tier (bezeichnet mit F 6—84) hat nach der zweiten Operation einen etwas höheren Blutzuckerwert (Bei einer früheren Untersuchung, wo ein Vergleich zwischen partiell pankreasextirpierten und normalen Hunden angestellt wurde, traten bei den ersteren im allgemeinen etwas höhere Blutzuckerwerte auf. (Allen & Wishart 1920). Die Tiere reagierten regelmässig mit Glykosurie. An Hand der Angaben des Verfassers kann man die Menge des abgesonderten Zuckers in Prozent von der zugeführten Menge berechnen:

Versuchstier	F6—83	F6—84	G7—39
Von dem zugeführten Zucker wurden ausgeschieden bei Vers.			
vor der Operation...	16.0	8.4	1.5 %
nach » » ...	8.4	11.0	1.6 %

Bei dem ersten Tiere ist somit die Zuckerausscheidung um die Hälfte vermindert, bei dem zweiten ein wenig vermehrt, bei dem dritten ist sie unverändert. Die beiden ersten Tiere zeigen von Anfang an eine sehr starke Ausscheidung gegenüber den übrigen normalen Tieren in Allens früherer Publikation. (Die Ausscheidung ist für die übrigen im Allgemeinen von gleicher Grösse als in dem hier angeführten dritten Falle. Die in genanntem Aufsatze verzeichnete Angabe, dass der Hund F6—83 nur 1.6 % absonderte, muss als ein Schreibfehler angesehen werden.) Die Diabetesfälle in den früheren Untersuchungen sezernierten 0 bis 26 % des zugeführten Zuckers. Die grossen Schwankungen der Resultate sprechen nicht für die besondere Verlässlichkeit dieser Methode.

Sakaguchi, Hayashi & Katayama (1919) bedienten sich derselben Methode, die in vorliegender Untersuchung zur Anwendung kam. Dabei wurden an drei Kaninchen Versuche angestellt. Die Verfasser gelangen zu dem Schlussatz, dass Nebennierenextirpation

die Blutzuckerreaktion nicht beeinflusst. Die dabei verwendete Zuckerdosis betrug ung. 5 g/kg. Der Blutzucker wurde (nach Bang) mit 15—30 Minuten Intervall während der ersten drei Stunden bestimmt. Die Versuche wurden an jedem Tiere teils vor den Operationen, teils 1—3 Tage nach der zweiten Nebennierenextirpation ausgeführt. Die normalen Reaktionen der Tiere weichen ziemlich stark von einander ab; in einem Falle kam kaum eine Blutzuckersteigerung zu Stande. Am gleichen Tiere wurden noch zwei weitere Versuche, nämlich 1 und 3 Tage nach der letzten Operation ausgeführt; das Tier überlebte den letzten Eingriff einen Monat. Die Resultate, welche unten etwas gekürzt wiedergegeben werden, sprechen am ehesten für eine Verlängerung der Reaktion nach Nebennierenextirpation. Versuchstier Nr. 24 (von genannten Verfassern), welches die Eingriffe mehr als 5 Monate überlebte, zeigte 3 Tage nach der Operation eine etwas niedrigere und deutlich abgekürzte Reaktion; der erste Versuch ergab hier jedoch eine ungewöhnlich starke Reaktion. Die Versuche mit dem dritten Tiere können schliesslich auf Grund der allzukurzen Beobachtungszeit nicht beurteilt werden. Die Verfasser geben nichts über die Vorsichtsmassregeln an, welche sie zur Erhaltung von gleichförmigen Werten getroffen haben (ob die Tiere vor den Versuchen hungern mussten, ob sie in Sondenfütterung geübt wurden, u. s. w. und ob die Konzentration der Zuckerlösung immer die gleiche war). Die Resultate berechtigen nur den Schlussatz, dass Nebennierenextirpation keine sehr hochgradigen Störungen bezüglich der Blutzuckerreaktion zur Folge hat.

Tabelle XIX

Blutzucker	vor	nach Glykosezufuhr				
		½ St.	1 St.	1½ St.	2 St.	3 St.
Vor d. 1. Op.	0.092	0.112	0.118	0.107	0.091	0.105
Nach d. 2. Op.: 1 Tag	0.069	—	0.117	0.108	0.106	0.105
3 Tage	0.066	0.081	0.088	0.106	0.088	0.090

In der Lehrbuchslitteratur stösst man häufig auf die Angabe, dass die Kohlehydrattoleranz *bei Morbus Addisonii* erhöht ist. Diese Angaben stützen sich auf frühere Untersuchungen, wo man trotz Zufuhr von 200—300 g Traubenzucker keine Glykosurie feststellen konnte. (Nach v. Noorden ist die normale Assimilationsgrenze für Traubenzucker, bei nüchternem Magen zugeführt, für den Menschen 150—200 g, doch mit Schwankungen auch ausserhalb dieser Werte.) Nicht einmal die Kombination von 100—300 g Traubenzucker per os und 1 mg Adrenalin subkutan rief bei zwei Fällen Eppingers und einem Neumanns (s. Zusammenstellung Tabelle XX) eine Zuckerausscheidung hervor. Bei den späteren Fällen, wo gleichartige Versuche ausgeführt wurden, konnten die betreffenden Forscher die Blutzuckerreaktion als normal bezeichnen. Ein derartiges Verhalten finden wir bei zwei Fällen Olmsteds und bei vieren von Sakaguchi. Gyotoku & Momose stellten Belastungsproben sowohl mit Sakaguchis Probekost als auch mit 100 g Glykose an. Die bei der ersteren Probe erhaltene Blutzuckerreaktion bezeichnen sie als normal. Die gleiche Auffassung haben sie über die zweite, doch meinen sie, dass die Reaktion in Fall I etwas »schwach» sei. Verglichen mit der für Europäer normalen Reaktion auf gleiche Zuckerdosis, muss jedoch die Steigerung in Fall I als normal, dagegen die bei Fall II und III als abnorm lange bezeichnet werden. Nach Bergmark klingt die auf 100 g Traubenzucker folgende Hyperglykämie nach 2—2½ Stunden vollständig ab. Hier tritt das Maximum erst nach 2 bezw. 3 Stunden auf. Für abnorm »starke» Reaktion spricht auch der Umstand, dass beide Patienten eine schwache Zuckerausscheidung mit dem Urin aufwiesen. Forsbach & Severins Fall V zeigt bei 80 g Traubenzucker eine Steigerung von 0.025 auf 0.158 % und Spuren von Zucker im Urine, eine Reaktion, die man als verstärkt bezeichnen muss.

Die gleichen Verfasser finden für ihren Fall II eine auffallend niedrige Blutzuckerreaktion. Auch Killian erhielt bei Morbus Addisonii eine geringere Blutzuckersteigerung und Zuckerausscheidung durch den Urin als normaliter (Anzahl der Fälle?, Details fehlen). Thannhauser & Pfister fanden andererseits nach intravenöser Injektion einer 7 %-igen Traubenzuckerlösung bei einem (nicht hypoglykämischen) Falle dieser Krankheit eine auffallend verspätete Rückkehr zu normalen Blutzuckerwerten; gleichwohl ging kein Zucker in den Urin über, was bei allen (3) von ihnen untersuchten gesunden Personen der Fall war.

Wie diese Übersicht zeigt, scheint eine abgeschwächte Blutzuckerreaktion bei chronischer Nebenniereninsuffizienz beim Menschen nahezu zu den Ausnahmen zu gehören. Andererseits hat man auch Fälle mit erheblich verlängerter Reaktion angetroffen. Möglicherweise hätte man eine noch grössere Anzahl derartiger Fälle gefunden

Tabelle XX

Zuckertoleranz und alimentäre Blutzuckerreaktion bei morbus Addisonii

Verfasser	Fall Nr.	Probekost	Blutzucker			Harnzucker	Krankengeschichte
			nüchtern	nach KH	Zeit		
Eppinger, Falta & Rudinger (1908, 1909)	I	200 g Glyk. × 2	—	—		0	
d:o	II	300 g Zucker	—	—		0	
»	»	» + 1 mg Adr.	—	—		0	
d:o	III	» d:o	—	—		0	
Bernstein (1911)	I	300 g Glykose	(0.0472)[1]	—		0	Seit 1/2 Jahr krank; Blutdruck normal.
d:o	IV	200 g »	(0.0518)	—		0	Blutdruck 80 mm Hg.
Neumann (1916)	I	250 g »	(0.06)	—		0	Exitus 3 Tage nach Aufnahme.
d:o	II	200 g »	(0.09)	—		0	Pigmentierung; subjektiver Zustand gut.
»	»	100 g » + 1 mg Adren.		—		0	
Grote (1916)		100 g Lävulose	(0.05)	—		0	Hochgradige Asthenie; während Behandl. verbessert.
		200 g Glykose		—		0	
Forsbach & Severin (1914)	II	100 g »	0.068	0.080	1 St.	0	40 T. ante mortem. Blutdr. 70 mm. Totale Zerstörung d. Nn. (Tbc.)
d:o	III	100 g »	0.054	0.126	1 »	0	Pigmentierung seit 2 Wochen. Muskelschwäche. Blutdr. 110 mm Hg.
d:o	V	80 g »	0.025	0.1583	1 »	Sp.	Pigm. seit 1 Jahr. Adynamie. Blutdr. 65 mm.
Sakaguchi, Kasai & Kinyosay (1915)	II	200 g Reis	0.087	0.146	30 Min.		Plasmazucker nach Hatta (Normalwerte 0.081—0.123). Nach S:s Untersuchungen an Gesunden ist die Blutz.-steigerung nach d. Reismahlzeit normal.
	III	100 g »	0.073	0.118	30 »		
d:o	IV	100 g »	0.083	0.123	30 »		
d:o	V	100 g » + 2 Eier	0.085	0.136	30 »		Blutz. n. Bang. Leichte Adynamie. Diarrhöe. Exitus 5 Monate später.
Ritter och Weiland (1918)	III	200 g Glykose	0.125	0.213[2]	?	0	
	IV	200 g »	0.104	0.223[2]	?	0	
Olmsted & Gay (1922)	I	1.75 g Glyk/kg	Rund 0.09	0.14	1 St.	?	Geichzeitig aktive Tbc.
	II	» »	» 0.08	0.09	1 »	?	
Gyotoku & Momose (1922)	I	100 g Glykose	0.085	0.143[2]	75 Min.	?	7 Mon. ante mort. Adynamie
	»	» »	0.083	0.128[2]	45 »	?	2 » » » Adynamie
d:o	II	» »	0.090	0.175[2]	3 St.	0.3—1 %	1 » » » Adynamie
d:o	III	» »	0.088	0.189[2]	2 »	0.25—0.35 %	Lag noch 8 Mon. später im Krankenhaus.

[1] Blutzucker und KH-toleranz an verschiedenen Tagen bestimmt.
[2] Maximalwerte; der Blutzucker wurde nach der KH-zufuhr wiederholte Male bestimmt.

wenn man bei den früheren Untersuchungen die Blutzuckerbestimmungen auf eine längere Zeit ausgestreckt hätte, — bei vielen dieser scheint man nur vereinzelte Bestimmungen nach der Zuckerzufuhr ausgeführt zu haben. Die Ausprobung mit Dosierung über der Assimilationsgrenze wurde in letzter Zeit nur von Ritter & Weiland vorgenommen. Hier konnte trotz relativ hohen Blutzuckers keine Zuckerausscheidung festgestellt werden, etwas was wahrscheinlich auf eine Herabsetzung der Zuckerausscheidungsfähigkeit der Nieren schliessen lässt (»erhöhte Zuckerschwelle» — vergl. auch Thannhausers Fall). Marshall & Davis fanden, wie früher erwähnt, eine verzögerte Ausscheidung von Harnstoff und Kreatinin nach Epinephrektomie. Man könnte an das Vorkommen einer gleichartigen Störung gegenüber Zucker denken. Anderesreits gibt es jedoch Fälle (Forsbach V, Gyotoku II und III), welche bei relativ niederen Blutzuckerwerten Zucker ausscheiden. Eine andere Erklärungsmöglichkeit von (scheinbarer) Toleranzerhöhung scheint mir in der Annahme einer verspäteten Resorption des Zuckers von seiten des Verdauungskanales zu liegen. Das gewöhnliche Vorkommen von Störungen in dessen Funktion bei Morbus Addisonii dürfte eine solche Annahme nicht von vorne herein unwahrscheinlich machen. Das späte Eintreten des Blutzuckermaximums bei den Fällen II und III Gyotokus kann möglicherweise für eine solche Verspätung sprechen.

Was das *Adrenalin* betrifft ist dessen glykogenmobilisierende Wirkung sicher festgestellt. Nach Trendelenburg ist bei Kaninchen nach intravenöser »Dauerinfusion» der Schwellenwert für Blutzuckersteigerung 0.0001 mg pro Minute und kg und der für die Auslösung von Glykosurie 0.00025—0.00030 mg pro Minute und kg. Diese Dosierung liegt unter der auf den Blutdruck wirksamen und muss als »physiologisch» angesehen werden da die Sekretion bei narkotisierten, gefesselten, operativen Eingriffen ausgesetzten Tieren (wo sie aller Wahrscheinlichkeit nach gesteigert ist), auf Grund der zuverlässigsten Messungen bis zu 0.00020—0.00025 mg pro Minute und kg beträgt. Unter gewöhnlichen Verhältnissen braucht es jedoch kein Adrenalin, um das Blutzuckerniveau aufrecht zu erhalten, da epinephrektomierte oder ergotoxinvergiftete Tiere unter solchen Verhältnissen normale Blutzuckerwerte aufweisen.

Pollak fand in der Leber adrenalinbehandelter hungernder Tiere grössere Glykogenmengen als bei solchen die nur gehungert hatten. Dieses Resultat, welches in scheinbarem Gegensatz zu der eben erwähnten glykogenmobilisierenden Wirkung des Adrenalines steht, kann man vielleicht dadurch erklären, dass letzteres auch — nach Annahme einiger Verfasser (Geelmuyden, Cramer) — stimulierend auf die Zuckerneubildung einwirkt.

Eine Adrenalininjektion ruft in der Regel eine mehr oder weniger bedeutende Steigerung des Gasstoffwechsels hervor, welche wenigstens teilweise mit vermehrter Aktivität des Herzens, der Respirationsmuskeln, der quergestreiften Muskulatur (Tremor), u. s. w. in Zusammenhang steht. Oft wird eine Erhöhung der Respirationsquote beobachtet, was auf eine gesteigerte Zuckerverbrennung schliessen lässt. Laut Ahlgren stimuliert das Adrenalin die Zuckeroxydation im Muskelgewebe. Bezüglich der isolierten Organe sind die Angaben widersprechend. Loewi & Weselko fanden bei mit Adrenalin vorbehandelten Kaninchen eine Hemmung des Zuckerverbrauches im Herzen, Patterson & Starling, Evans & Ogawa, Wilenko konnten dagegen keine hemmende Wirkung des Adrenalins auf den Zuckerverbrauch feststellen. Nach Wilenko und Achad & Desbouis blieb bei mit Adrenalin vorbehandelten Tieren die nach Adrenalinzufuhr gewöhnlich auftretende Steigerung der Respirationsquote aus, was auf eine Herabsetzung der Verbrennungsfähigkeit für Glykose schliessen lässt. Vielleicht können diese einander wiedersprechenden Resultate ihre Erklärung in der zweiphasigen Wirkungsweise des Adrenalines finden, eine Erscheinung, auf die in letzter Zeit hingewiesen wurde. Schliesslich mag daran erinnert werden, dass man (Winther & Smith) Zeichen eines Überganges von Blutglykose in eine weniger reaktionsfähige Modifikation unter Einwirkung von Adrenalin (wie auch bei Insulinmangel) gefunden zu haben glaubt. Direkte Untersuchungen über die exogene Blutzuckerregulierung unter Einwirkung von Adrenalin sind bisher noch nicht ausgeführt und die eben genannten Versuche geben nicht ausreichende Anhaltspunkte für eine

Beurteilung der Frage, ob Adrenalin diese beeinflusst. Bevor diese Frage noch nicht erledigt ist, kann man auch die folgende nicht beantworten: Was bedeutet die in dieser Untersuchung gemachte Beobachtung, dass die Entfernung von Nebennierenmark die alimentäre Blutzuckerreaktion nicht verändert? Bedeutet dies, dass die unter normalen physiologischen Verhältnissen stattfindende Adrenalinabsonderung ins Blut ohne Bedeutung für die exogene Blutzuckerregulation ist, oder bedeutet dies, dass unter genannten Verhältnissen Adrenalinabsonderung überhaupt nicht stattfindet?

Die Tatsache, dass scheinbar das Fehlen der Rinde die Ursache zu akuter Nebenniereninsuffizienz ist, hat eine Anzahl Verfasser zur Ansicht geführt, dass auch die Senkung des Blutzuckers durch Rindenmangel hervorgerufen wird, was jedoch bisher noch nicht bewiesen ist. Überhaupt weiss man nichts Sicheres über die eventuelle Einwirkung der Rinde auf den Kohlehydratumsatz. Tokumitsus Versuche scheinen keine Beachtung gefunden zu haben. Dieser Verfasser gibt an, dass nach Unterbindung des Pankreasganges und Entfernung der einen (linken) Nebenniere bezw. Resektion beider vorderer Nebennierenhälften bei Kaninchen eine anhaltende Glykosurie auftrete. Diese konnte durch Transplantation von Nebennierenrinde von einem anderen Tiere zum Verschwinden gebracht werden, trat jedoch nach Entfernung des Transplantates wiederum auf. Blutzuckeruntersuchungen hat Verf. nicht vorgenommen, auch geht aus der Publikation nicht hervor, inwieweit sich Verf. davon überzeugte, ob es wirklich Zucker war, was die Zuckerreaktion verursachte. Ich habe schon erwähnt, dass ich diesen Befund bei einem meiner Versuche, wo, abgesehen von der Unterbindung des Pankreas, die eine Nebenniere vollständig extirpiert und ein grosser Teil der andern entfernt wurde, nicht bekräftigen konnte. Wohl trat im Urine reduzierende Substanz auf, doch war diese nicht vergärbar. Der Blutzucker verblieb normal. Tokumitsus Angaben müssen somit bis auf weiteres als nicht feststehend angesehen werden.

Meine eigenen Versuche haben gezeigt, dass Kaninchen, die sich nach vollständiger Entfernung ihrer Nebennieren von der Operation ganz erholt hatten, in der Mehrzahl der Fälle eine vollkommen normale Blutzuckerreaktion nach peroraler Glykosezufuhr zeigten. Dies zeigt, dass weder die Rinde — wenigstens in makroskopisch wahrnehmbaren Mengen — noch das in den Nebennieren eingeschlossene chromaffine Gewebe zu einem normalen Verlauf der Reaktion notwendig sind. Übereinstimmend mit dem früher Angeführten deutet dies auf eine normale Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate und entspricht auch vollkommen den bei den früheren Untersuchungen gemachten Beobachtungen, dass solche Tiere einen normalen Glykogenbestand in der Leber aufweisen. Im Einklang damit steht auch eine dieser Tage von Asher & Nakayama veröffentlichte Untersuchung an epinephrektomierten Ratten: Diese zeigten nach Kohlehydratzufuhr bezüglich des Gasstoffwechsels keinerlei Abweichungen von normalen Tieren.

Eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für *Lävulose* — wie dies Schwartz bei epinephrektomierten Ratten fand — deuten meine Versuche nicht an: Ich erhielt bei epinephrektomierten Tieren nach Zufuhr genannter Zuckerart eine mit der von normalen Tieren vollkommen übereinstimmende Blutzuckerreaktion. Auch scheint die Reaktion für *Galaktose* nach Epinephrektomie in keiner Weise verändert zu sein.

Zeitweise traten jedoch kleinere Störungen in der Glykosereaktion bei den operierten Tieren, und zwar nach beiden Richtungen hin auf. Von besonderem Interesse ist die Abschwächung der Reaktion, welche bei 3 Fällen nach Entfernung des Rindentransplantates auftrat. Der Umstand, dass diese unbedeutenden Eingriffe überhaupt eine auffallende Veränderung einer Funktionsprobe herbeiführten, spricht sehr stark dafür, dass die transplantierte Rinde tatsächlich eine

endokrine Funktion beibehalten hatte. Diese Auffassung wird noch mehr dadurch ansprechend, da es sich hier gerade um solche Fälle handelte, bei denen die Transplantation, wie die spätere histologische Untersuchung zeigte, am besten geglückt war. Da der unbedeutende Eingriff nicht gut eine Veränderung in der Darmresorption herbeigeführt haben kann, kann es sich hier nur um eine Steigerung der Assimilationsfähigkeit handeln. Die Tatsache, dass eines der Tiere nach Entfernung des Transplantates eine etwas stärkere Blutzuckerreaktion für Adrenalin zeigte, (s. u.) kann vielleicht auch auf einem vorher bestandenen grösseren Glykogenvorrat beruhen. Eine Erforschung des Mechanismus erfordert jedoch weitere Untersuchungen. Die Fälle bilden eine Parallele zu Addisonfällen mit herabgesetzter Alimentärreaktion. Wenn man vom Hyperinsulinismus absieht, ist bei endokrinen Störungen eine Veränderung in dieser Richtung nicht gewöhnlich. Diese ist jedoch in der klinischen Literatur bei Hypothyreoidismus (und »Hypopituitarismus») beschrieben (Olmsted & Gay).

Veränderungen der Reaktion in entgegengesetzter Richtung — vor allem eine *Verlängerung* derselben — sind etwas gewöhnlicher gewesen. Bei drei Fällen von akuter Nebenniereninsuffizienz konnte ich eine solche beobachten. Einer dieser Fälle erbot gute Möglichkeiten für eine diesbezügliche Untersuchung: eine erst am zweiten Tage einsetzende und dazu protrahierte Insuffizienz. Gerade dieser Fall zeigt die ausgeprägtesten Störungen in genannter Richtung. Man kann in diesen Fällen nicht von vorne herein eine Störung der Darmresorption ausschliessen. Sowohl Erhöhung als auch Verlängerung der Blutzuckerreaktion — wie in letztgenanntem Falle — können jedoch nicht als durch eine Resorptionsstörung hervorgerufen erklärt werden, sondern weisen unbedingt auf eine herabgesetzte Assimilationsfähigkeit hin. Ausserdem hat sich bei Nr. 88 gezeigt, dass der Zucker zu einem Zeitpunkt wo der Blutzucker noch nicht vollkommen zu seinem ursprünglichen Niveau gesunken ist, vollkommen resorbiert war. Ob es sich hier nun um eine durch den Nebennierenwegfall spezifische Wirkung handelt, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Der Umstand, dass schon die erste Epinephrektomie eine gleichartige Störung hervorruft, lässt vermuten, dass diese durch den operativen Eingriff an und für sich entstanden ist. Die Verstärkung der alimentären Blutzuckerreaktion scheint mir indessen von einem anderen Standpunkte aus wichtig. Das Bild der akuten Nebenniereninsuffizienz hat grosse Ähnlichkeit mit dem der akuten Insulinvergiftung: Die Hypoglykämie, der Temperaturfall, die Adynamie und die wenn auch bedeutend schwächeren Krämpfe. Wenn wir uns vor Augen halten, dass viele Forscher die Theorie des Antagonismus zwischen Nebennieren und Pankreas verfechten, fragen wir uns, ob hier nicht bloss eine äussere Gleichheit zwischen Nebenniereninsuffizienz und Hyperinsulinismus vorliegt. Das Verhalten der alimentären Blutzuckerreaktion spricht jedoch dagegen, dass es sich hier um eine Hyperfunktion des Pankreas handelt.

Die Verlängerung der Blutzuckerkurve wurde auch bei solchen Tieren, die die Operationen längere Zeit überlebten, beobachtet. (Eine derartige Verlängerung scheint mir auch, wie erwähnt, bei einem von Sakaguchis Fällen vorzuliegen). Diese Störung trat während einer Periode fortschreitender Gewichtsverminderung auf; bei einem der Tiere, als dieses, trotz guter Fresslust, auf einem niedrigeren Gewicht als vor der letzten Operation stehen blieb. Marine & Baumann haben unter gleichen Verhältnissen eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels gefunden und glauben, dass dieser Zustand mit einer Hyperfunktion der Thyreoidea zusammenhängt (infolge des Wegfallens einer hemmenden Wirkung von seiten der Nebennieren). Die klinischen Beobachtungen sprechen, wie erwähnt, für eine veränderte Blutzuckerreaktion bei Hyperthyreoidismus. Experimentelle Untersuchungen fehlten bisher. An dem hiesigen Institute wurden jedoch von Kandidat Björn Köhler Untersuchungen an Kaninchen ausgeführt, welchen so lange Thyreoideatabletten erhielten, bis sie die bei Hyperthyreose gewöhnlichen

Störungen zeigten. Diese noch nicht veröffentlichten Versuche zeigen, dass die alimentäre Blutzuckerreaktion durch genannte Eingriffe nicht verändert wird. Irgend eine Veranlassung, die eben genannten Veränderungen der Schilddrüse zuzuschreiben, liegt also hier nicht vor. Diese Veränderung steht mit den wenigen klinischen Beobachtungen verlängerter Reaktion bei Morbus Addisonii im Einklange, ebenso wie mit den früher erwähnten Beobachtungen einer herabgesetzten Glykogenablagerungsfähigkeit bei epinephrektomierten Tieren. Nach allem zu urteilen, ist diese Störung nur vorübergehend — insofern sich die Tiere nach der letzten Operation wirklich vollkommen erholt haben. Bei einem Fall von »subakuter Nebenniereninsuffizienz» traten diese Störungen erst vor dem Tode des Tieres auf. Die Frage über den Mechanismus dieser Störung muss auch in diesem Falle bis auf weiteres offen stehen.

Eine derartige Störung ist, wie früher gezeigt, bei verschiedenen endokrinen Störungen sehr gewöhnlich. Man kann hierin kaum etwas für den Nebennierenwegfall Spezifisches erblicken.

Bezüglich der *Zuckerschwelle* nach Epinephrektomie kann mit Bestimmtheit nur das eine gesagt werden, dass diese nicht wesentlich gesenkt ist. Da es nicht möglich war, Glykose in die Assimilationsgrenze übersteigenden Mengen zuzuführen, muss die Frage einer eventuellen Erhöhung der Zukkerschwelle natürlich noch offen bleiben. Die Versuche mit Gelaktose deuten auf keine Veränderung der Ausscheidungsfähigheit hin. Während der akuten Nebenniereninsuffizienz wurde trotz bedeutender Blutzuckersteigerung (unter Adrenalinwirkung) kein Zucker durch die Nieren ausgeschieden, etwas was natürlich mit der ausserordentlich herabgesetzten Diurese zusammenhängt.

V. Die Blutzuckerreaktion nach subkutaner Adrenalininjektion

Nach der älteren Literatur wirkt das Adrenalin bei gut ernährten Tieren stärker glykosurieerregend als bei hungernden. Bang erhielt jedoch bei Kaninchen nach längerem Hunger die gleiche Blutzuckersteigerung als bei normalen Tieren. Aus den sehr sorgfältigen Untersuchungen Hildebrands scheint hervorzugehen, dass gewisse Verschiedenheiten bezüglich der einzelnen hierbei verwendeten Kaninchen bestanden haben. Hildebrand untersuchte während einer Hungerperiode von 4—6 Tagen täglich die Reaktion seiner Versuchstiere auf 1 mg Adrenalin. Eine Anzal der Tiere zeigten Tag für Tag die gleiche Blutzuckerreaktion, bei anderen wurde die Steigerung nach und nach geringer. Sobald der Blutzuckerspiegel über 0.20 stieg, trat Glykosurie auf, aber die Menge des ausgeschiedenen Zuckers war auch von der Diurese abhängig. Ich selbst erhielt bei einem Versuche (die Arbeit ist bisher noch nicht publiziert) bei gleicher Adrenalindosis (0.2 mg subkutan) unmittelbar vor und nach einer 7-tägigen Hungerperiode die gleiche Blutzuckersteigerung (bis 0.30 %). (Gleichzeitig mit dem Adrenalin wurden in beiden Fällen 0.25 mg Thyroxin intravenös gegeben, was jedoch bei anderen mit dem gleichen Tiere ausgeführten Versuchen die Blutzuckersteigerung nicht beeinflusste.) Es scheint somit, dass die Veränderungen des Glykogengehaltes der Leber, welche unzweifelhaft durch Hunger herbeigeführt werden, nicht von dominierender Bedeutung für die Adrenalin-Blutzuckerreaktion sind. Von den übrigen auf die Adrenalinhyperglykämie einwirkenden Faktoren dürfte die Reaktion des Blutes, bezw. das Ionengleichgewicht überhaupt, besonders wichtig sein. So erhält man z. B. eine schwächere Blutzuckersteigerung, wenn die Adrenalininjektion auf eine Bikarbonatbehandlung (Mac Danell & Underhill, György & Herzberg) oder auf eine Dinatriumphosphatinjektion (Fujimaki) folgt; dagegen ist die Wirkung eine verstärkte, falls mit Mononatriumphosphat (Fujimaki) oder mit Chlorammonium (György & Herzberg) vorbehandelt

wurde. Die zweite Phase der Adrenalinwirkung (Hypoglykämie) verhält sich umgekehrt (György & Herzberg). Nach Kyhlin verstärken die Ca-Ionen die blutzuckersteigernde, die K-Ionen dagegen die erniedrigende Phase der Adrenalinreaktion.

Was die Einwirkung anderer endokriner Organe auf die Blutzuckerreaktion betrifft, ist schon erwähnt worden, dass das Pituitrin hemmend wirkt. Von den übrigen ist die Thyreoidea von grösstem Interesse, da aus den Untersuchungen Asher & Flacks, Santessons u. a. hervorgeht, dass das Thyreoideahormon die Wirkung des Adrenalines auf den Zirkulationsapparat begünstigt. Dessen Einwirkung auf den zuckermobilisierenden Effekt des Adrenalins ist noch nicht ausreichend untersucht. Garnier & Schulemann fanden beim Kaninchen eine Verstärkung der Glykosurie, Dresel eine Verringerung der Adrenalinhyperglykämie, während Kuriyama beim gleichen Tiere nach Adrenalininjektion durch Schilddrüsenfütterung keinerlei Einwirkung, weder auf die Blutzuckersteigerung noch auf die Zuckerausscheidung, erzielen konnte. In eigenen bisher noch nicht publizierten Versuchen konnte ich keine Veränderung der Adrenalinhyperglykämie während ausgebildetem Hyperthyreoidismus (hervorgerufen durch Zufuhr von Thyreoideatabletten per os oder durch Thyroxininjektionen, tägl. während 1—2 Wochen) feststellen. Eine einmalige, vorausgeschickte Thyroxininjektion hatte bei einer Anzahl Fällen gar keine, bei anderen Fällen eine schwach hemmende Wirkung auf die Adrenalinblutzuckersteigerung. Die Verstärkung der Blutzuckerreaktion, die man ex analogiam vielleicht erwarten würde, blieb jedenfalls aus. Sowohl von experimenteller als auch von klinischer Seite liegen zahlreiche Beobachtungen über Störungen in der Adrenalin-Blutzuckerreaktion und -Glykosurie im Zusammenhang mit anderen, bisher noch nicht aufgezählten, endokrinen Störungen vor. In vielen Fällen sind jedoch die Angaben einander widersprechend. Dass eine Epinephrektomie diese Reaktion beeinflussen könnte, wäre somit nicht a priori ausgeschlossen, umsoweniger als klinische Beobachtungen, teils von Billigheimer (2 Fälle) teils von Rosenow & Jaguttis (1 Fall) zeigten, dass die Reaktion bei Morbis Addisonii abgeschwächt auftreten kann. Dass epinephrektomierte Tiere auf Adrenalininjektion mit Glykosurie reagieren können, haben schon Kahn & Starkenstein gezeigt, welche bei einem Kaninchen eine relativ starke Glykosurie (2.5 %) 12 Tage nach Ausführung der Epinephrektomie fanden (Adrenalindosis 2 mg). Ebenso konnten Stewart & Rogoff Adrenalinglykosurie hervorrufen. Später hat auch Kisch mitgeteilt, dass epinephrektomierte Kaninchen auf 0.5 mg Adrenalin die gleiche Blutzuckersteigerung als normale Tiere gaben.

Tabelle XXI zeigt die Resultate meiner eigenen Versuche mit vier verschiedenen Tieren. Die Versuchstiere wurden ebenso wie in den übrigen Versuchen auf gleicher Kost, (Hafer und Heu) gehalten, und die Reaktion des Urines war alkalisch. Bei den Versuchen wurde eine Adrenalinlösung von 1:1000 angewendet (Parke, Davis & Co).

Die meistens angewandte Dosis von 0.1 mg/kg subkutan gibt bei normalen Kaninchen in der Regel eine nach drei Stunden vorübergehende Blutzuckersteigerung mit einem Maximum um 0.20 %, aber nur unbedeutender Glykosurie. Da die Blutzuckersteigerung mit der Resorptionszeit für Adrenalin zusammenfallen dürfte und da dieses andererseits, aller Wahrscheinlichkeit nach, innerhalb einiger Stunden in den periferen Geweben nicht nennenswert zersetzt wird (Tatum), kann man bei meinen Versuchen mit einer durchschnittlichen Resorption von ung. 0.0006 mg pro kg und Minute rechnen, somit eine Menge, welche nach direkten Messungen von Stewart & Rogoff und anderen Verfassern auch von den Nebennieren abgesondert werden kann.

Bei wiederholten Versuchen mit kurzen Intervallen (1 Woche) mit der gleichen Adrenalindosis am gleichen Versuchstier fand Stenström nur eine unbedeutende Abweichung zwischen den Reaktionen (Differenz zwischen den Maximalwerten höchstens 0.02 %). Die Differenzen in meinen Versuchen sind, bis auf eine Ausnahme (Kaninchen 27, Vers. 3) nicht nennenswert grösser. Dass die

Tabelle XXI

Adrenalinversuche

Kaninchen 24. Versuch 1. $^{29}/_{5}$. 2.0 kg Nicht operiert.
» 2. $^{25}/_{6}$. 1.9 » Extirpation d. l. 23 Tage, d. r. Nn. 4 Tage früher.
» 3. $^{27}/_{9}$. 2.9 »
Obduktion: Rindenrest der r. Nebenniere: Gew. 0.145 g.

Kaninchen 22. » 1. $^{27}/_{6}$. 3.45 kg 11 Tage nach Ext. der l. Nebenn. mit Transpl. d. Rinde.
» 2. $^{2}/_{7}$. 3.15 » 4 » » » » r. » » » » »

Kaninchen 27. » 1. $^{12}/_{6}$. 2.2 » Nicht operiert.
» 2. $^{10}/_{9}$. 3.0 » 88 Tage nach Ext. d. l., 51 Tage nach Ext. d. r. Nn., beide transplantiert.
» 3. $^{10}/_{10}$. 3.25 » 30 » » » der Transplantate.
» 4. $^{3}/_{11}$. 3.35 » 54 » » » » »

Kaninchen 61. » 1. $^{28}/_{2}$. 2.4 » 42 » » » » l., 28 Tage nach Ext. d. r. Nn., beide transplantiert.
» 2. $^{6}/_{3}$. 2.35 » 1 » » » » Transplantate.

	22 : 1	22 : 2	24 : 1	24 : 2	24 : 3	27 : 1	27 : 2	27 : 3	27 : 4	61 : 1	61 : 2
Präformierter Blutzucker ...	0.06	0.06	0.09	0.08	0.07	0.10	0.09	0.08	0.09	0.08	0.08
Andrenalin	0.3 mg		0.4 Milligramm			0.2 Milligramm				0.2 mg	
nach 30 Min	0.16	0.15	0.17	0.13	0.16	0.15	0.16	—	0.12	0.16	0.16
» 1 St.	0.17	0.18	0.20	0.19	0.21	0.21	0.19	0.14	0.19	0.18	0.22
» 1 » 30 »	0.15	0.15	0.175	0.22	0.225	0.22	0.20	0.15	0.19	0.14	0.22
» 2 »	0.12	0.12	0.16	0.23	0.19	0.125	0.19	0.14	0.18	0.11	0.17
» 2 » 30 »	0.10	—	0.15	0.19	—	0.12	0.14	—	—	—	—
» 3 »	0.09	—	0.12	0.16	—	0.10	—	—	0.08	0.08	0.12
» 3 » 30 »	—	—	—	0.15	—	0.09	0.08	—	—	—	—
» 4 »	0.08	0.06	—	0.10	0.12	0.09	—	—	—	0.08	0.10
» 4 » 30 »	—	—	—	—	—	—	0.08	—	—	—	—
» 5 »	0.07	0.08	0.12	0.05	—	—	—	—	—	0.08	—
» 5 » 30 »	—	—	—	—	—	—	—	—	0.09	—	—
» 6 »	0.09	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 7 »	0.08	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 7 » 30 »	—	0.07	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 8 »	0.09	—	—	0.07	—	—	—	—	—	—	—
» 11 »	—	—	—	—	—	—	—	—	0.11	—	—
Urinzucker %	0.7	0	0.5	{3.6 / 2.5}	3.6	0.75	0	0	0	0	0
» g	0.21	—	0.12	1.2	1.4	0.14	—	—	—	—	—

etwas grössere Differenz zwischen den beiden Versuchen mit Nr. 61 einer Veränderung der alimentären Blutzuckerreaktion in entgegengesetzter Richtung entspricht, ist schon früher erwähnt worden. Der Nebennierenstatus bei den einzelnen Versuchen geht aus der Tabelle hervor. Die Versuche zeigen, dass unvollständige Epinephrektomie (Nr. 24), Transplantation beider Nebennieren (22 & 27) und Extirpation der Transplantate (27 & 61) die Blutzuckerreaktion bei subkutaner Adrenalininjektion nicht auffallend beeinflussen.

Da die verwendete Adrenalindosis ganz an der Grenze für die glykosurieerregende liegt, eignen sich die Versuche kaum für eine Beurteilung des glykosurischen Effektes während der genannten Verhältnisse. Sonst deuten die Versuche mit Nr. 24 in entgegengesetzte Richtung als die übrigen.

Also zeigen diese Versuche, dass insoferne man die Adrenalininjektion einer Sympathikusreizung, welche die Zuckerausscheidung aus der Leber stimuliert, gleichstellen kann, dieser Reiz bei epinephrektomierten Tieren ebenso wirksam ist als bei normalen.

Die eben geschilderten Versuche beziehen sich auf Tiere, die sich nach den operativen Eingriffen erholt hatten. Bei akuter Nebenniereninsuffizienz scheint dagegen die Adrenalinreaktion eher verstärkt zu sein (Versuche mit Nr. 50 Seite 43) Nach Zufuhr von einer, pro kg Körpergewicht berechneten kleineren Dosis als bei Nr. 24, liegt der Blutzucker noch nach 3 Stunden bei 0.28 %. Da auf Grund von früher angeführten Angaben, das Leberglykogen unmittelbar nach Epinephrektomie reduziert zu werden pflegt, scheint dieses Resultat etwas unerwartet. Vielleicht beruht dies auf veränderter Blutreaktion (Azidose). (Dass die zweite etwas höher dosierte Adrenalininjektion auch eine sehr kräftige Wirkung hatte — Blutzucker 0.315 nach 5 Stunden — kann mit der kurz zuvor erfolgten Traubenzuckerzufuhr zusammenhängen.)

Das Ausbleiben der Zuckerausscheidung durch die Nieren hängt, wie schon früher erwähnt, — natürlich mit der fast vollständigen Anurie zusammen.

VI. Experimentelle Hypoglykämien

Bei den früheren Untersuchungen über die Bedeutung der Nebennieren für die Blutzuckerregulierung hat man das Hauptaugenmerk vor allem auf deren Rolle bei der Entstehung von Hyperglykämien gelegt. In einem der vorhergehenden Kapitel dieser Arbeit legte ich einige eigene Beobachtungen über Operationshyperglykämie zu den vielen älteren, welche bestimmt darauf hindeuten, dass die Nebennieren beim Entstehen der Zuckersekretionssteigerung von seiten der Leber wirksam sind. In gewissen Fällen handelt es sich geradewegs um eine Luxusproduktion von Zucker, hervorgerufen durch den experimentellen Eingriff (z. B. beim Zuckerstich). Andererseits kann die Vermehrung der dem Affekt folgenden Zuckerabsonderung, nach der Cannonschen Auffassung zu der »Kampfbereitschaft» des Tieres gehören: man kann sich vorstellen, dass diese vermehrte Zuckerabsonderung den gesteigerten Forderungen an Brennmaterial in den Muskeln bei eventuellem Kampf oder Flucht entgegenkommt. Unter solchen Umständen scheinen nun epinephrektomierte Tiere den normalen absolut unterlegen zu sein.

Häufiger und wichtiger sind jedoch sicherlich diejenigen Zustände, bei denen die Zuckerelimination aus dem Blute erhöht, aber der Blutzucker bei normalen Tieren gar nicht oder nur wenig von dem normalen Niveau abweicht, — d. i. solche Zustände wo wir eine Zuckersekretion von der Leber voraussetzen müssen, welche die gesteigerte Abströmung gerade kompensiert. Dass die Nebennieren, solange es sich um kleinere Schwankungen handelt, nicht unentbehrlich sind, wird schon dadurch angedeutet, dass — wie schon in vielen früheren und auch in dieser Untersuchung beobachtet — der Blutzuckerspiegel unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht von dem der normalen Tiere abweicht.

Dies gilt für normal ernährte Tiere. Aber auch nach längerem Hunger scheinen die epinephrektomierten Tiere ein normales Blutzuckerniveau aufrecht erhalten zu können, wie ich dies bei Nr 61 zu beobachten Gelegenheit hatte: Während einer Hungerperiode von 5 Tagen variierte der Blutzucker innerhalb ganz derselben Grenzen wie zu einer Zeit wo das Tier vollkommen normal ernährt war. Phlorhizininjektionen — 0.2 g. pro kg. Körgergewicht, — wurden während dieser Hungerperiode zweimal gegeben, und verursachten eine leichte, rasch vorübergehende Blutzuckersenkung. Den gleichen Effekt erhielt ich nach 15-stündiger Hungerperiode bei dem ebenfalls epinephrektomierten Tiere Nr. 66 und auch bei zwei normalen Tieren aus demselben Wurf — Nr. 62 und 68 — welche gleichlaufend mit den beiden erstgenannten untersucht wurden. Mit dieser ver-

hältnismässig niedrigen Phlorhizindosis erhielt ich weder bezüglich des Effektes auf den Blutzucker noch betreffs der Wirkung auf die mit dem Urin ausgeschiedenen Zuckermenge einen Unterschied zwischen normalen und epinephrektomierten Tieren. Es erübrigt sich doch zu untersuchen, wie sich dies bei stärkerer Phlorhizinvergiftung verhält. (Schwartz fand eine bedeutend erhöhte Empfindlichkeit bei Ratten nach Epinephrektomie; das Vergiftungsbild, welches das Tier darbot — Apathie, gewaltsame Krämpfe, »wobei sich das Tier mehrmals hintereinander um sein Längsachse überschlägt» — lässt vermuten, dass es sich hier um hypoglykämische Symtome gehandelt haben mag.) Auch wenn es sich um eine einzige Thyroxininjektion handelt, — welche nach Kendall u. a. eine Stoffwechselsteigerung hervorruft — scheinen die epinephrektomierten Kaninchen nicht von den normalen abzuweichen.

Das Zustandekommen einer wirksamen Stimulation der Zuckerlimination konnte man sich u. a. durch anstrengende Muskelarbeit erwarten. Auch die Insulinvergiftung, welche an und für sich ein Verschwinden des Zuckers aus dem Blute bewirkt, war in diesem Zusammenhang von Interesse. Um die Wirkung dieser beiden Faktoren zu prüfen, wurden die im folgenden geschilderten Versuche ausgeführt.

1. Der Blutzucker bei Muskelarbeit

Es erbietet gewisse Schwierigkeiten, Kaninchen zur Ausführung von Muskelarbeit zu bringen. Bei der Mehrzahl der Versuche war die Anordnung folgende: Das Tier wurde in eine Kiste gebracht, deren Boden mit einer Zinkplatte bedeckt war. Letztere konnte durch eine Leitung mit der einen Kontaktschraube zur Sekundärspule eines Induktionsapparates in Verbindung gebracht werden. Um einen guten Kontakt zwischen dem Tiere und dem Zink zu stande zu bringen, wurde das letztere vor dem Versuche gründlich mit Wasser angefeuchtet. An die andere Sekundärspule des Induktors wurde ein mit einem langen Stiel versehener Metallpinsel geschraubt. Mit Hilfe dieses »faradischen Pinsels“ konnte man dass Tier eine beliebige Zeit im Käfig herumjagen. Jede Berührung der Ohren oder einer der Haare beraubten Stelle des Rückens rief im allgemeinen — solange das Tier nicht ermüdet war — lebhafte Fluchtversuche hervor. Die Stärke der Reizung — durch Verschiebung der Sekundärspule im Verhältnis zur Primärspule hervorgerufen — war in keinem Falle grösser als zur Auslösung einer Reaktion beim Tiere notwendig war. Natürlich ist diese Anordnung nicht ideal, da hierbei nicht nur die Muskelarbeit allein den Blutzucker beeinflusst, sondern auch z. B. Schmerz und Furcht in Betracht kommen, Faktoren, die erfahrungsgemäss blutzuckersteigernd wirken. Die Dosierung der Arbeit kann ebensowenig mit grösserer Genauigkeit geschehen, da es gewöhnlich nicht möglich ist, das Tier in gleichmässiger Bewegung zu erhalten.

Später hatte ich Gelegenheit, eine Tretbahn für Kaninchen zu erbauen. Der bewegliche »Boden» bestand aus einem 35 cm. breiten Metallband, das in Form eines endlosen Riemens über 2 Zylinder lief (Umfang 96 cm). Darüber war ein solider Holzkäfig, 110 cm. lang, 75 cm. hoch und von derselben Breite wie der Riemen angebracht. Eine (die hintere) Breitseite war innen mit einer Reihe Metallpinsel versehen, deren Höhe beliebig verstellbar war. Sowohl die Pinsel auch das bewegliche Metallband konnten für sich mit je einer Kontaktschraube derselben Sekundärspule eines Induktors in Verbindung gebracht werden. Sobald nun das Tier zu laufen aufhörte, kam es mit den Pinseln der hinteren Wand in Berührung und schloss somit den Sekundärstrom. Auf diese Art erhielt man einen automatisch wirkenden »Antreiber». Als Kraftquelle diente ein elektrischer Motor. Die Geschwindigkeit konnte teils durch den Widerstand, teils durch sog. Transmission reguliert werden. An die Achse des einen Zylinders konnte man einen Zähler für die Umdrehungen anbringen. Eine Geschwindigkeit von 40—50 m pro Min. wurde als für Kaninchen am geeignetsten befunden. Die Tiere verhalten

Tabelle

Kaninchen Nr.	Tag	Nebennieren	Muskelarbeit: Art	Muskelarbeit: Während Min.	Zustand nach der Arbeit
Gruppe I.					
18 ♀	17/5	r. Nn. extirp.	Jagten einander; Kampf.	20	nicht ermüdet
17 ♂	»	beide Nn. » (r. unvollständig)		20	ermüdet
19 ♂	»	» » »		20	müde
Gruppe II.					
25:1	22/6	Intakt	Farad. Pinsel	10	nicht müde
25:2	6/9	»	» »	10	» »
28:1	15/6	»	» »	7	» »
28:2	13/7	» (Schnupfen)	» »	15	» »
45	13/8	»	» »	20	ermüdet
68	21/8	»	» »	30	etwas müde
26	27/6	l. Nn. extirp. (14 T. früher)	» »	10	nicht »
22	13/8	beide Nn. » (8 Mon. »)	» »	(20)	vollst. ermüdet; starb n. 5 St.
61	11/8	» » » (40 T. »)	» »	10	nicht vollst. ermüdet; (lief schlecht)
66	21/8	» » » (46 T. »)	» »	10	vollst. ermüdet
73	27/9	» » » ; Rinde transplantiert (5½ Mon. früher)	» »	7	nicht » (beschädigte sich)
24:1	15/6	l. Nn. extirp. (13 T. früher)	» »	10	nicht ermüdet
24:2	2/7	beide Nn. extirp. (r. unvollst. 11 T. früher)	» »	10	ermüdet
24:3	4/9	beide Nn. extirp.	» »	10	vollst. ermüdet
Gruppe III.					
42	13/1	Intakt	Tretbahn 243 m.	(30)	nicht müde (lief schlecht)
79	14/1	»	» ca. 400 »	10	» » » »
93	15/1	»	» 1,042 »	25	lange andauernde Erschöpfung; starke Salivation
72	16/1	beide Nn. extirp. (33 T. früher)	» 134 »	3	ermüdet
90	11/1	» » » (32 » »)	» 84 »	2	vollst. ermüdet
62:1	13/1	Intakt	» 685 »	15	müde
62:2	21/1	Nach 6 mg Ergotamin	» 362 »	8	ermüdet
62:3	7/2	Intakt	» 406 »	8	nicht müde

sich, in die Tretbahn gebracht, sehr verschieden. Viele, — leider scheint dies für die Mehrzahl zu gelten, setzen sich von Anfang an zur Wehr und können durch nichts zum Laufen gebracht werden. Einzelne Exemplare laufen jedoch von Anfang an ausgezeichnet und kommen mit den Pinseln kaum in Berührung, bevor sie ermüdet sind.

Der Blutzucker wurde teils vor, teils wiederholte Male nach der Arbeit in der Tretbahn bestimmt. Die Resultate sowie die Einzelheiten bezüglich der Versuche sind in Tab. XXII verzeichnet.

Gruppe 1 ist als Vorversuch zu betrachten. Die Anordnung, die nur ausnahmsweise effektiv ist, war folgende: Die drei Tiere, zwei Männchen und ein Weibchen, wurden während 20 Min. in den selben Käfig gebracht, während welcher Zeit lebhaftes Sichjagen und zeitweise Kämpfe stattfanden. Nr 19 war am aggressivsten; sowohl Nr 17 als auch Nr 19 zeigten danach deutliche Zeichen von Müdigkeit. Beide Tiere hatten schon früher beiderseitige Epinephrektomie durchgemacht — Nr 17 jedoch, wie sich bei der späteren Obduktion zeigte,

XXII

Blutzucker %									
Vor	Nach								
	0—5′	15′—20′	30′—40′	1 St.	$1^1/_2$—2 St.	$2^1/_2$—3 St.	4—$4^1/_2$ St.	5—6 St.	
0.10	0.165	0.104	0.117	0.105	—	—	—	—	
0.082	(0.115)	0.097	0.086	(0.106)	—	—	—	—	
0.084	0.094	0.052	0.065	0.055	—	—	—	—	
0.074	0.15	0.13	0.10	0.09	0.10—0.11	0.10—0.11	0.08	0.07	
0.074	0.151	0.108	0.100	—	0.092	—	—	-	
0.14	0.27	0.14	0.17	0.15	0.15	0.16	—	—	
0.096	0.141	—	—	0.122	0.119	—	—	—	
0.093	0.20	0.22	0.22	0.24	0.24	0.18	—	0.10	
0.080	0.10	—	0.09	0.08	—	0.09	0.08	—	
0.075	0.120	0.090	0.069	(0.072)	0.06	—	—	—	
0.085	0.137	0.13	0.11	0.10	0.06	0.05	—	†	
0.09	0.11	—	0.14	0.12	—	0.09	0.08	—	
0.093	0.13	—	0.10	0.09	0.07	0.06	0.078	—	Nach $6^1/_2$ St.: 0.075
0.084	0.121	0.094	—	(0.108)	—	0.067	0.071	—	
0.114	0.17	0.16	0.21	0.18	0.16	0.14	—	—	
0.08	0.125	0.104	0.100	0.087	—	0.052	0.08	—	
0.075	0.070	0.055	—	0.06	—	0.077	—	—	
0.074	0.137	—	0.118	—	0.085	—	0.068	—	
—	0.164	—	0.105	0.116	0.088	—	0.091	0.082	
0.104	0.191	—	0.141	0.121	0.069	(0.054)	—	0.052	
0.082	0.133	—	0.081	—	0.074	0.071	—	0.066	Nach 8 St. 0.087
0.072	—	0.063	—	0.055	0.048	—	—	—	Nach 21 St.: 0.022. Exitus
0.111; 0.112	0.095	—	0.074	—	0.084	0.072	—	0.091	
0.120; 0.120	—	—	0.108	—	—	0.071	—	0.090	
0.104	0.115	—	—	—	—	0.099	—	—	

nur unvollständig. Bei Nr 17 steigt der Blutzucker ein wenig (um 0.033 %) und hält sich während der ganzen Beobachtungszeit — 1 Stunde — etwas über dem Ausgangswerte. Bei Nr. 19 liegt der Blutzucker beim Schlusse des Versuches nur um 0.010 % höher, also eine Veränderung die innerhalb der Fehlergrenzen fällt. Später tritt jedoch eine deutliche *Hypoglykämie* auf, mit dem niedrigst beobachteten Werte von 0.052 %. Nr 18 hatte sich während des Versuches mehr passiv verhalten und zeigte nach dem Aufenthalt in dem Käfig keinerlei Zeichen von Müdigkeit. Das Tier hatte eine intakte Nebenniere. Der Blutzucker stieg um 0.065 %, hatte jedoch schon nach 20 Min. seinen Ausgangswert, der nachher nicht unterstiegen wurde, wiedererreicht.

Gruppe II umfasst solche Versuche, wo die obengenannte Anordnung mit faradischem Pinsel zur Anwendung kam. 7—15 Minuten Jagd genügte nicht, um ein normales Tier (s. Nr. 25, 28) oder ein solches, das die eine Nebenniere intakt hatte, zu ermüden (Nr 26 und 24 Vers. 1). Nach 20 und 30 Min. erwiesen sich jedoch Nr. 45 und 68 hergenommen. Der Blutzucker verhält sich bei den eben genannten Tieren folgendermassen: Bei Nr. 25 trat eine Steigerung bis zum doppelten Ausgangswerte (um ung. 0.075 %) auf, die dann langsam zu demselben zurückging. Ein Sinken unter

den Ausgangswert kommt während der 6 bezw. 2 Stunden langen Beobachtungszeit nicht vor. Bei den beiden Versuchen mit Nr. 28 haben wir eine Steigerung um 0.13 % bezw. 0.045 % und der Blutzucker liegt während der nächsten 3 bezw. 2 Stunden höher als der Ausgangswert. Bei dem einseitig epinephrektomierten Tiere Nr. 26 beträgt die Steigerung 0.045 % aber hier sinkt der Blutzucker nach 2 Stunden etwas unter den Ausgangswert (bis 0.06 %).

Mit *Kaninchen 22* (Totalepinephrektomie in 3 Sitzungen, letzter Eingriff vor 6 Monaten) wurde am $^{13}/_{3}$ gleichzeitig mit dem nicht operierten *Tiere Nr. 45* ein Versuch ausgeführt. Beide wurden während 20 Minuten mit dem faradischen Pinsel herumgejagt. Nr 45 lief die ganze Zeit, zeigte erst gegen Schluss des Versuches Ermüdungszeichen und reagierte nicht immer auf Reizung mit dem Pinsel. Nr. 22 begann schon 5 Minuten nach Beginn des Versuches träge auf Reizung zu reagieren; während der zweiten Hälfte des Versuches lag es meist still und konnte nur hie und da nach Verstreichen mehrerer Minuten dazu gebracht werden, sich einige Schritte zu rühren. Nr. 45 zeigte nach der Muskelanstrengung eine starke Hyperglykämie: Maximum 0.24 % nach einer Stunde; nach 3 Stunden ist der Blutzucker immer noch bedeutend erhöht (0.18 %), ist aber nach 5 Stunden zu seinem ursprünglichen Werte zurückgekehrt. Das epinephrektomierte Tier zeigte eine geringere Steigerung bis zu 0.14 % unmittelbar nach Beendigung der »Jagd» und danach ein andauerndes Fallen bis unter den Ausgangswert (0.06 und 0.05 % nach 2 bezw. 3 Stunden). Nach Schluss der Jagd hielt sich das Tier auffallend ruhig in einer Ecke seines Käfigs, nahm aber eine normale Stellung ein und wies auch noch nach $3^1/_2$ Stunden nichts abnormes auf. Nach abermaligen $1^1/_2$ Stunden, während welcher Zeit das Tier nicht weiter beobachtet wurde, fand man es tot in seinem Käfig.

Auch mit *Kaninchen 66* (doppelseitig epinephrektomiert, Rindentransplantate entfernt) und *Kaninchen 68* (normales Tier aus dem gleichen Wurf) wurde ein Versuch gleichzeitig angestellt. Im Versuchsprotokoll sind u. a. folgende Aufzeichnungen: Nr. 68 von $11^h\ 30'$ bis $12^h\ 3'$ in der Kiste, wurde fast ununterbrochen — teilweise in sehr lebhafter — Bewegung gehalten. Zeigte gegen Schluss Müdigkeit (reagierte langsamer). Nach der Jagd sehr nervös, läuft aufgeregt im Käfig herum, wenn man sich nähert. Energische Fluchtversuche bei Entnahme der Blutproben. Nr. 66 von $11^h\ 52'$—$12^h\ 2'$ im Käfig. Lief anfangs sehr lebhaft, war aber gegen Schluss gänzlich ermüdet, machte nur schwache Versuche, sich dem Pinsel zu entziehen, schrie einmal. Bei Nr. 68 zeigte sich der Blutzucker während der gesamten Beobachtungszeit praktisch unverändert ($4^1/_2$ St.). 66 zeigt unmittelbar nach der Jagd eine geringgradige Erhöhung. Danach *sinkt der Blutzucker* und erreicht ein Minimum von 0.06 % nach 3 Stunden. Noch nach $6^1/_2$ Stunden liegt er niedriger als der Initialwert. Keines der Tiere zeigte nachher Glykosurie.

Kaninchen 61 gehörte dem gleichen Wurf als die zuletzgenannten an. Die Nebennieren waren zur Zeit des Versuches vollkommen entfernt. Das Tier wurde 10 Minuten lang gejagt, lief während der ganzen Zeit schlecht. Der Blutzucker zeigt eine Steigerung um 0.05 %, aber keine Hypoglykämie. *Kaninchen 73:* Vor 5—6 Monaten beide Nebennieren (mit Erfolg) transplantiert, die Transplantate nicht entfernt. Die Jagd musste nach 7 Minuten abgebrochen werden, da sich das Tier bei einem heftigen Sprung beschädigte (Psoasruptur). Zu diesem Zeitpunkt war das Tier noch nicht ermüdet. Der Blutzucker stieg unbedeutend und zeigt später ein *Sinken unter den Initialwert.*

Mit *Kaninchen 24* wurden 3 Versuche ausgeführt, der erste nach Extirpation der ersten, die beiden anderen nach Extirpation der zweiten Nebenniere. Bei der Obduktion fand man später einen hypertrophierten Rest der zuletzt extirpierten Nebenniere (nur Rinde). Jedesmal wurde das Tier 10 Minuten herumgejagt. Bei *Versuch 1* zeigte sich das Tier nicht sonderlich angegriffen. Der Blutzucker zeigt während der nächsten 40 Minuten nach Aufhören der Reizung eine Steigerung mit einem Maximum von 0 21 %. Danach sinkt er, hat aber nach $2^1/_2$ Stunden noch nicht den Ausgangswert erreicht. Bei *Versuch 2* erhielt ich eine geringe Steigerung (bis 0.125 %), die jedoch bald in eine Hypoglykämie überging: 0.05 % nach $2^1/_2$ Stunden. Nach $4^1/_2$ Stunden ist der Blutzucker wieder bei seinem Ausgangswert, 0.08 % angelangt. In diesem sowie in dem folgenden Versuche beginnt das Tier schon nach 5 Minuten Zeichen von Müdigkeit aufzuweisen, es reagiert immer langsamer auf Reizung und bewegt sich nur langsam von der Stelle. In *Versuch 3* folgt dem Eingriff sofort eine *leichte Hypoglykämie* mit dem niedrigsten Blutzuckerwerte von 0.055 % (0.02 unter dem Initialwerte) nach 15 Minuten.

Gruppe III umfasst Versuche mit der Tretbahn. *Kaninchen 42* zeigte sich sehr widerspenstig. Es war 30 Minuten in der Tretbahn, lief aber nur kurze Augenblicke nach längeren Ruhepausen, so dass der gesamte zurückgelegte Weg nur ungefähr 6 Minuten Lauf entsprach. Es zeigte auch keine Ermüdungssymptome. Am Schlusse der Bewegung zeigte der Blutzucker eine auffallende Steigerung (um 0.063 %). Nach $4^1/_2$ Stunden zeigte sich ein den Ausgangswert um 0.011 % untersteigender Blutzuckerspiegel. *Kaninchen 79* (normal) lief 10 Minuten. Blutzuckerbestimmungen vor dem Versuche fehlen leider. Nach früheren und späteren Beobachtungen lag der normale Blutzuckerspiegel bei 0.08—0.09 %. Nach dem Tretbahnversuch tritt wohl eine Steigerung, aber keine ausgesprochene Hypoglykämie auf. Das Tier war nicht ermüdet. Mit *Nr. 93* wurde bis zu vollständiger Ermüdung fortgesetzt. Das Tier konnte ohne Schwierigkeiten im Lauf gehalten werden und kam selten mit den Pinseln in Kontakt. Nach 25 Minuten (d. i. über

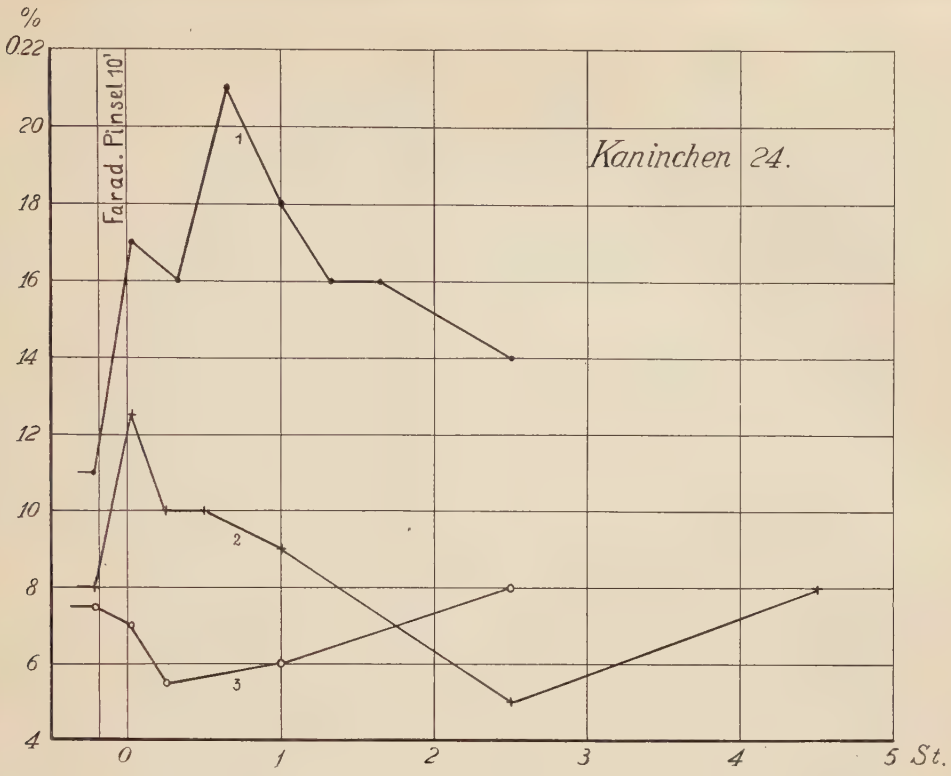

Fig. 14. Kaninchen 24. Blutzuckerkurve nach 10 Min. Jagd mit dem farad. Pinsel. Vers. 1, 13 T. nach Extirpation der linken Nn. Vers. 2 und 3 nach Extirpation auch der rechten Nn. (unvollst.)

1,000 m) war es vollständig erschöpft, lag lange Zeit schlaff ausgestreckt am Boden, bevor es wieder seine normale sitzende Stellung einnahm, zeigte während der nächsten Stunde eine kräftige Salivation und war noch an den darauffolgenden Tagen auffallend träge und ruhig. Auf ein 1 Stunde dauernde Hyperglykämie folgt hier ein Sinken des Blutzuckers zu *hypoglykämischen* Werten (das Minimum 0.052 % nach 5 Stunden).

Kaninchen 72 (doppelseitig epinephrektomiert, Transplantate entfernt) lief anfangs willig, ermüdet aber plötzlich nach 3 Minuten: bleibt liegen und macht keinerlei Versuche zu laufen oder sich zu sträuben. Eine Steigerung um 0.05 % ist die zunächst auftretende Veränderung des Blutzuckers. Von der 3. bis zur 5. Stunde liegt er *unter dem Ausgangswerte* und erreicht diesen erst nach 8 Stunden.

Kaninchen 90 (sowohl Nebennieren als auch Transplantate extirpiert) erbot das Bild einer subakuten Nebenniereninsuffizienz. Schon nach 2 Minuten war das Tier vollständig ermüdet. Der Blutzucker beginnt hier sofort zu sinken und zeigt nach 1 und 2 Stunden *hypoglykämische Werte*. Nach 21 Stunden haben wir das Bild einer ausgeprägten Asthenie und einen Blutzuckerwert von 0.022 %, kurz darauf exitus.

Mit Nr. 62, ein nicht operiertes Kaninchen wurden schliesslich 3 Versuche unternommen: Beim ersten lief sich das Tier während 15 Minuten müde (685 m). Es lief sehr willig und kam erst am Schluss des Versuches in Kontakt mit den Pinseln. Der Blutzucker wurde 2 mal vor (einmal unmittelbar vor und einmal 3 Stunden vor) dem Versuche bestimmt. Beidemale war der erhaltene Wert 0.11 %. In diesem Falle trat während der 5 Stunden dauernden Beobachtungszeit keine Blutzuckersteigerung auf, sondern die Werte hielten sich *unterhalb des Ausgangswertes* mit dem Minimum nach 3 Stunden (0.072 %). Bei *Versuch 2* wurden 20 Minuten bevor das Tier in die Tretbahn gebracht wurde, 6 mg Ergotamin intravenös gegeben. Diesmal lief es nicht so willig wie beim ersten Versuche und war schon nach 8 Minuten (362 m) erschöpft. Sowohl vor als auch 20 Minuten nach der Ergotamininjektion zeigte der Blut-

zucker den gleichen Wert (0.120 %). Nach dem Laufe verhielt sich der Blutzucker wie in Versuch 1; der niedrigste Wert wurde nach 3 Stunden beobachtet (0.071 %). Bei *Versuch 3* wurde das Tier während der gleichen Zeit wie in Versuch 2 zum Laufen gezwungen (bei etwas grösserer Weglänge). Hierbei traten keine Müdigkeitssymptome auf, der Blutzucker wurde nicht beeinflusst (variiert innerhalb der Fehlergrenzen).

Das beim Versuche angewandte Ergotaminpräparat war Gynergen »Sandoz». Die Fähigkeit des Präparates, die blutzuckersteigernde Wirkung des Adrenalins zu hemmen, geht aus folgendem Versuche hervor: Kaninchen, 3.3 kg $11^h\,45'$ vorm. 4 mg Ergotamin subkutan. $12^h\,30'$ nachm. Blutzucker 0.112 %, unmittelbar darauf 0.6 mg Adrenalin subkutan. $1^h\,30'$ nachm. Blutzucker 0.117 %. 7^h nachm. Blutzucker 0.098 %; 0.6 mg Adrenalin subkutan. 8^h nachm. Blutzucker 0.108 %. Keine Glykosurie.

Versuche mit Ratten

Auf Grund früherer Untersuchungen weiss man, dass doppelseitig epinephrektomierte Ratten in der Tretbahn viel früher ermüden als einseitig epinephrektomierte oder normale. Ich verwendete bei meinen Versuchen eine gleiche Anordnung wie Mauerhofer. Die Trommel war, bei einem Durchmesser von 40 cm, 10 cm breit und hatte innen zahlreiche Querleisten. Diese letzteren erwiesen sich als notwendig, um das Tier zum Laufen zu zwingen, da die Ratten bei Rotation der Trommel sonst gerne den jeweilsabschüssigen Teil der Trommel als »Rutschbahn» verwenden. Als Kraftquelle verwendete ich einen durch Widerstand in seiner Geschwindigkeit regulierbaren elektrischen Motor. Ausserdem waren ungleich grosse Rollen mit Kerben für den Riemen, der die Kraft zur Trommel überführte, angebracht. Die Achse der Trommel konnte mit einem Umdrehungszähler in Verbindung gebracht werden. Sowohl die Dauer als auch die Anzahl der Umdrehungen während des Aufenthaltes des Tieres in der Trommel sind in der folgenden Tabelle verzeichnet. Ganz exakte Maasse für die Arbeit des Tieres erhält man dadurch ja nicht, da die Ratten nicht immer gleichmässig liefen, sondern manchesmal vorzogen, »mitzufahren» und dann einen Sprung auf die gegenüberliegende Seite der Trommel machten. Andere Tiere ziehen es vor, die ganze Zeit »abwärts» zu laufen, während wieder andere den ganzen Lauf »aufwärts» zurücklegen. Die Umlaufgeschwindigkeit der Trommel musste in jedem Versuche dem betreffenden Tier angepasst werden. Die Müdigkeit trat mehr oder weniger plötzlich ein und zeigte sich dadurch, dass die Tiere aufhörten zu laufen, statt dessen »mitfuhren» oder nach vorne taumelten. Gewöhnlich wurde der Versuch bei den ersten Müdigkeitszeichen abgebrochen. Der Grad von Widerstandslosigkeit und die Zeit, welche das Tier zur Erholung brauchte, konnte der Beurteilung des Müdigkeitsgrades zu Grunde gelegt werden. Die Blutproben wurden in der früher angegebenen Weise entnommen, und zwar einmal vor, einmal unmittelbar nach und gewöhnlich auch noch einmal längere Zeit nach dem Laufe. Die Resultate sind aus Tabelle XXIII ersichtlich.

Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen zeigte es sich auch bei meinen Versuchen, dass total epinephrektomierte Ratten viel früher als nicht operierte oder nur einseitig epinephrektomierte ermüden. Besonders deutlich geht dies aus den Versuchen mit Nr. 9 und 10 hervor, welche beide vor und nach der vollständigen Entfernung der Nebennieren untersucht wurden.

Der Blutzucker zeigt sowohl bei den nicht operierten als auch bei den nur einseitig operierten Tieren unmittelbar nach dem Laufe meistens keine Veränderung. Die grösste Differenz (in Vers. 10 : 1) erreicht — 0.013 % und kann kaum als ausserhalb der Fehlergrenze liegend betrachtet werden. Bei den Bestimmungen, die bei den einzelnen Fällen $1—2\,{}^1/_2$ Stunden später ausgeführt wurden, ist der Blutzucker im allgemeinen etwas gesteigert. Auch nach doppelseitiger Epinephrektomie zeigte er sich bei einer Anzahl Fälle unverändert: bei Fall 3 : 1 u. 2, 7 : 2 und 9 : 5. Bei 9 : 4 erhielt ich bei der eine halbe Stunde nach dem Laufe erfolgten Untersuchung eine geringe Steigerung. Dagegen trat in den Versuchen 3 : 3, 6, 7 : 3, 8 und 10 : 4 eine *deutliche Senkung des Blutzuckers* auf. Die niedrigsten Werte zeigten Nr. 6 und Nr. 8 mit 0.050 bezw. 0.040 %. Beide Tiere waren, nachdem sie nur 2 bezw.

Tabelle XXIII

Tier Nr	Tag	Zeit nach der letzten Op.	In der Lauftrommel		Blutzucker			Anmerkungen
			Min.	Anzahl Touren	Vor	Unmittelbar nachher	Spätere Bestimmungen	
Nicht operierte Tiere								
1	$^{14}/_{12}$	—	60	—	0.070	0.070	1 St. später 0.110	Nicht vollst. ermüdet
4	$^{18}/_{12}$	—	25	—	0.073	0.065	$2^1/_2$ » » 0.100	Müde
9:1	$^{30}/_{12}$	—	50	410	0.090	0.088	—	Nicht ermüdet
9:2	$^3/_1$	—	116	981	0.087	0.087	1 » » 0.104	Müde
Nach einseitiger Epinephrektomie								
5	$^{18}/_{12}$	43	35	400	0.087	0.085	1 St. später 0.144	Nicht vollst. ermüdet
9:3	$^{10}/_1$	5	45	553	0.087	0.089	1 » » 0.096	Müde
10:1	$^{19}/_{12}$	45	45	405	0.097	0.084	$^3/_4$ » » 0.099 $2^1/_2$ » » 0.098	Nicht ermüdet
10.2	$^{30}/_{12}$	56	40	288	0.077	0.084	$1^1/_4$ » » 0.096	Müde
10.3	$^4/_1$	61	85	760	0.077	0.084	1 » » 0.086	Nicht vollst. ermüdet
Nach doppelseitiger Epinephrektomie								
3:1	$^{23}/_{12}$	4	40	< 160	0.090	0.080	—	Nicht vollst. ermüdet
3:2	$^{30}/_{12}$	11	45	380	0.071	0.075	1 St. später 0.080	Nicht ermüdet
3:3	$^3/_1$	15	110	981	0.083	0.068	1 » » 0.076	Lief zweimal mit 18 Min. Pause dazwischen: müde
6	$^{22}/_{12}$	4	2	—	0.090	—	$^1/_2$ » » 0.050	Ermüdet
7:1	$^{23}/_{12}$	5	20	130	0.099	0.080	—	Zweimal gelaufen, 5 Min. Pause müde
7:2	$^{31}/_{12}$	13	15	104	0.080	0.075	1 » » 0.085	Müde
7:3	$^2/_1$	15	40	261	0.098	0.055	$^1/_4$ » » 0.076 $1^1/_2$ » » 0.092	Zweimal gelaufen, 5 Min. Pause, Ermüdet
8	$^{22}/_{12}$	4	10	< 70	0.146	0.040	—	Vollst. ermüdet
9:4	$^{21}/_1$	5	17	127	0.098	—	$^1/_2$ » » 0.117	»
9:5	$^{24}/_1$	8	$4^3/_4$	59	0.082	0.085	—	» Starb die Nacht darauf
10:4	$^{10}/_1$	5	15	156	0.114	0.068	—	» Starb 3 T. später.

10 Minuten gelaufen waren stark erschöpft und erholten sich nicht innerhalb einer Stunde, nach welcher Zeit sie teilweise infolge anderer Ursachen verendeten. Die Obduktion ergab, dass die Extirpation der Nebennieren eine vollständige war. Akzessorische Nebennieren konnte ich keine auffinden, doch ist es immerhin möglich, dass diese infolge ihrer Kleinheit übersehen wurden. (Die zwischen Hoden und Nebenhoden liegenden akzessorischen Nebennieren waren allerdings nicht entfernt worden).

Diskussion der Versuche

Dass epinephrektomierte Tiere leichter als normale ermüden, wurde schon 1892 von Albanese geltend gemacht. Die diesbezüglichen Versuche wurden an Fröschen und Kaninchen nur wenigen Stunden nach doppelseitiger Epinephrektomie vorgenommen. Die Muskeln der hinteren Extremitäten wurden jede zweite Sekunde während kürzerer und längerer Perioden durch Induktionsstösse zur Kontraktion gebracht. Die epinephrektomierten Tiere waren leichter ermüdbar als sowohl normale als auch solche Tiere, die Laparatomie ohne Extirpation der Nebennieren durchgemacht hatten. Man muss somit eine spezifische Wirkung des Nebennierenausfalles annehmen.

In letzter Zeit hat Mauerhofer feststellen können, dass Ratten, die beiderseitige Epinephrektomie überlebten und sich von den Eingriffen erholt hatten, normalen Tieren oder

solchen, die noch eine Nebenniere intakt hatten, bedeutend unterlegen waren, falls sie zum Laufen gezwungen wurden. Nicht selten starben die erstgenannten Tiere im Anschluss an die Versuche. Boinet konnte dagegen bei früher angestellten Versuchen keinen Unterschied zwischen normalen Ratten und solchen, die genannte Eingriffe längere Zeit — 5 bis 6 Monate — überlebten, feststellen. Durrant brachte epinephrektomierte und normale Ratten in Apparate, die so eingerichtet waren, dass alle Bewegungen der Tiere während längerer Versuchsperioden registriert wurden. Die ersteren Tiere führten viel weniger Bewegungen aus als die Kontrolltiere, unter welchen sich auch solche befanden, die andere grössere operative Eingriffe durchgemacht hatten. Hartman, Waite & Powell zeigten, dass Katzen, deren eine Nebenniere extirpiert, während die andere ihrer Nervenverbindungen beraubt war, viel früher ermüdeten, als solche mit einer oder beiden Nebennieren intakt. Bei den ersteren blieb die Dilatation der denervierten Pupille aus, die bei den beiden anderen Kategorien bei Muskelarbeit auftrat. (Dilatation der denervierten Pupille wird als ein Zeichen gesteigerter Adrenalinabsonderung von seiten der Nebennieren betrachtet). Einige Zeit nach der Operation, stieg die Arbeitsfähigkeit gleichzeitig mit dem Wiederauftreten der Pupillenreaktion. Bei diesen Fällen gelang es, eine Regeneration der Nervenverbindungen der belassenen Nebenniere nachzuweisen. Stewart & Rogoff geben jedoch an, dass Katzen deren gesamte Nehennierensubstanz bis auf $^1/_5$ reduziert war, bei Laufversuchen nicht von normalen abwichen. Eine nähere Untersuchung der zurückgelassenen Nebennierenteile scheint nicht ausgeführt worden zu sein, weshalb man nicht beurteilen kann, ob Mark vorhanden war.

Kaninchen, die Totalepinephrektomie überlebten, sind bisher in erwähnter Hinsicht nicht untersucht worden. Wie aus meinen oben geschilderten Versuchen hervorgeht, sind auch diese Tiere nach Verlust der Nebennieren leichter ermüdbar als normale.

Besonders deutlich zeigt sich dies bei Versuchen in der Tretbahn: Zwei normale Tiere (62 und 93) ermüdeten erst nach 15 und 25 Minuten (685 bezw. 1 042 m), während zwei epinephrektomierte (72 und 90) schon nach 2 und 3 Minuten (84 bezw. 134 m) erschöpft waren. Das erstere der beiden Tiere starb im Anschluss an den Versuch (nach 21 Stunden). Bei beiden dieser Fälle handelte es sich um Tiere, welche die zweite Nebennierenoperation einen Monat überlebt hatten und beide hatten das gleiche Gewicht wie vor den Operationen. Die gleiche Ermüdbarkeit bestand auch nach Jagd mit dem faradischen Pinsel bei Nr. 24 und 22, welche die zweite Nebennierenextirpation 2 $^1/_2$ bezw. 8 Monate früher durchgemacht hatten und ihr Gewicht vollständig wiedererlangt hatten. Das leztere Tier starb 5 Stunden nach der Jagd. Dass bei Ratten ein gleiches Verhalten besteht, ist schon früher erwähnt worden.

Es ist bisher noch nicht entschieden, ob der Wegfall der Rinde oder des Markes die Unterlegenheit der Tiere verursacht. Die vor kurzem genannten Untersuchungen von Hartman & Mitarbeiter sprechen mehr für den Ausfall der Funktion des Markes. Daneben haben mehrere Forscher gezeigt (Cannon, Gruber u. a.), dass Adrenalin die Reizbarkeit und die Kontraktionsfähigkeit des ermüdeten Muskels sowohl in situ als auch nach Isolierung erhöht. Dazu kommt noch dessen Wirkung auf die Zirkulationsorgane. Soweit meine eigenen Untersuchungen irgendwelche Schlüsse in dieser Frage zulassen, neige auch ich mehr den Ansichten genannter Forscher zu. Nr. 24 verhielt sich wie die vollständig epinephrektomierten — trotz Vorhandenseins einer verhältnismässig grossen Menge Nebennierenrinde (entsprechend mehr als der Hälfte einer normalen Nebenniere). Nr. 73, das ein besonders gut geglücktes Rindentransplantat hatte, verhielt sich, wenigstens in Bezug auf den Blutzucker, wie ein der Nebennieren vollständig beraubtes Tier.

Das Verhalten des Blutzuckers bei anstrengender Muskelarbeit ist bisher fast ausschliesslich am Menschen studiert worden. Weiland zeigte, dass Muskelarbeit (im Ergostat) bis zur vollkommenen Erschöpfung von einer deutlichen Blutzuckersenkung gefolgt werden

kann. Brösamlen & Sterkel fanden, dass der Blutzucker am Schlusse einer Arbeitsperiode gewöhnlich nicht verändert war oder eine leichte Steigerung aufwies; danach sank er jedoch und zeigte ein Minimum nach 2—4 Stunden. Durchschnittlich betrug hier die Senkung 0.02 % unter dem Ruhewert. Bürger fand eine durchschnittliche Senkung um 28 % (Maximum 61 %) des Anfangswertes. Von späterer Zeit liegen Beobachtungen bei Sportübungen vor, welche sowohl in der einen als in der anderen Richtung Veränderungen aufweisen. Levine, Gordon & Dervik fanden bei Marathonläufern, die in schlechter Kondition durchs Ziel kamen, niedrige Blutzuckerwerte sogar unter 0.050 %, während die in guter Form ankommenden normale oder nur unbedeutend gesenkten Blutzucker aufwiesen. Sie vergleichen die Symptome, die nach solchen Anstrengungen auftreten, mit denen der Insulinvergiftung. Mit Hunden wurden von Allan & Wishart Versuche ausgeführt. Diese zeigen, dass der Blutzucker während Arbeit (in der Tretbahn) steigt, irgend eine Senkung nach Abbrechen der Arbeit weist deren Versuchsprotokoll weder bei normalen noch bei florhizinvergifteten Tieren auf. Derartige Untersuchungen bei bestehenden endokrinen Störungen liegen nur bezüglich Diabetes vor: Hierbei hat man unter dem Einflusse von Muskelarbeit sowohl ein Ansteigen als auch ein Sinken festgestellt. Bei Mackenzies Versuchen mit pankreasdiabetischen Hunden erhielt man verschiedene Resultate bei verschiedenem Ernährungszustand. (Steigen des Blutzuckers bei Hungertieren, Sinken nach Fütterung mit Brot und Fleisch.)

Bei meinen eigenen Versuchen mit normalen oder einseitig epinephrektomierten Kaninchen erhielt ich gewöhnlich zunächst eine Blutzuckersteigerung — nicht selten eine bedeutende. Es ist schon hervorgehoben worden, dass die Versuchsanordnung eine derartige war, dass auch andere Faktoren als Muskelarbeit, vor allem Schmerzreiz, den Blutzucker beeinflussen konnte. Ich glaube, dass man in diesem Falle nun nicht fehl geht, anzunehmen, dass es vor allem diese Momente waren, welche die Hauptursache zur Blutzuckersteigerung darstellten. Bei den Versuchen mit Ratten, wo Schmerzreizung nicht mit hineinspielte, kam keine vergleichbare Blutzuckersteigerung zu stande. Die zuweilen bei anderen Versuchen mit Muskelarbeit erhaltene (Menschen, Hunde) ist auch im Allgemeinen eine unbedeutende. Unter solchen Umständen ist es vielleicht am Platze diese Blutzuckersteigerung besonders zu prüfen.

Aus Tabelle XXII geht hervor, dass in zehn Versuchen mit normalen Tieren die Differenz zwischen dem unmittelbar vor der Arbeit erhaltenen Blutzuckerwerte und dem nachher beobachteten höchsten Werte fogende ist: — 0.017; + 0.011; + 0.02; + 0.045; + 0.063; + 0.077; + 0.08; + 0.087; + 0.13; + 0.15 %. Bei drei einseitig epinephrektomierten Tieren betrug die gleiche Differenz + 0.045; + 0.065; + 0.10 %. In den meisten Fällen trat zum Zeitpunkte des Aufhörens der Reizung der höchste Wert auf und sank danach. Bei Nr. 24 und 45, welche Tiere die höchsten Steigerungen aufwiesen, trat das Maximum erst nach 40—60 Minuten auf. Dreimal fällt die Veränderung innerhalb der Grenze der Versuchsfehler (Analysefehler und die normale Variation), für welche man die Zahl 0.02 % annehmen kann. 10 mal erhält man eine sichere Steigerung, welche in 8 Fällen 0.05 % übersteigt.

10 Versuche mit epinephrektomierten Tieren zeigen folgende Differenzen: — 0.005; — 0.009; + 0.010; + 0.02; + 0.03; + 0.037; + 0.04; + 0.045; + 0.051; + 0.052 %, somit keine Steigerung um mehr als rund 0.05 %. Bei vier Fällen liegen die Veränderungen innerhalb der Fehlergrenzen, bei den übrigen erhält man eine Steigerung um 0.03—0.05 %.

Die Versuche zeigen, dass die früher genannten Momente bei normalen Tieren nicht immer Blutzuckersteigerung hervorrufen. Teilweise können die ungleichen Resultate mit ungleich starker Reizung zusammenhängen, aber vor allem dürfte es sich hier um individuelle Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Tieren handeln. Dies erschwert den Vergleich mit den epinephrektomierten Tieren. Ein bestimmter Unterschied scheint mir jedoch vorzuliegen. Eine Steigerung ausser-

halb der Fehlergrenzen finden wir etwas weniger oft in der letzteren Gruppe; vor allem weisen die epinephrektomierten Tiere niemals die verhältnismässig grossen Blutzuckersteigerungen auf, die bei Tieren mit wenigstens einer intakten Nebenniere vorkommen. Wohl war die Reizungsdauer bei vielen Fällen der letztgenannten Gruppe länger, doch ist der Unterschied geringer als aus den Zeitangaben hervorgeht, da man bei Tieren, die lange in Bewegung waren, keinen so reichlichen Gebrauch vom Pinsel machen musste. Von besonderem Intresse sind die Versuche mit Nr. 24. Während das Tier die eine Nebenniere noch intakt hatte, ruft die Reizung eine starke und anhaltende (mehr als 2 Stunden dauernde) Hyperglykämie hervor, welche von der nach Entfernung der rechten Nebenniere erhaltenen bedeutend abweicht (vergl. Fig. 14 Seite 75).

Der hier beobachtete Unterschied im Effekt der Reizung kann wohl nicht durch verschiedenen Glykogengehalt erklärt werden. Die meisten Versuche an epinephrektomierten Tieren sind sehr lange nach der letzten Nebennierenoperation ausgeführt. Wie schon früher hervorgehoben, hat man bei Kaninchen, welche diesen Eingriff längere Zeit überlebten, normalen Glykogengehalt in der Leber gefunden und auch meine eigenen in Kapitel IV geschilderten Versuche sprechen für eine normale Assimilationsfähigkeit. Die Adrenalinversuche sprechen dafür, das bei epinephrektomierten Tieren der glykosekretorische Apparat auf Sympathikusreizung in gleicher Weise reagiert als bei normalen. Was die von den nervösen Zentren zur gesteigerten Zuckerabsonderung ausgehenden Impulse betrifft, scheint mir somit der einzige Unterschied zwischen normalen und epinephrektomierten Tieren derjenige zu sein, dass bei den letzteren der über die Nebennieren führende Weg abgeschnitten ist. Unter solchen Umständen scheint mir nur der einzige Schluss möglich zu sein, dass sowohl bei der durch Affekt bezw. Schmerzreizung hervorgerufenen, als auch bei Operations-Hyperglykämie (S. Kap. III), die Nebennieren in Tätigkeit treten. Dagegen lässt sich auf Grund dieser Versuche nichts Bestimmtes über den bei epinephrektomierten Tieren wirksamen Mechanismus, welcher die gewöhnlich auftretende, geringe Blutzuckersteigerung hervorruft, sagen. Zwei Möglichkeiten können hier vorliegen: Einerseits nervöse Impulse via splanchnici direkt zur Leber, andererseits ein direktes Einwirken des durch die Muskelarbeit veränderten Blutes auf die Leberzellen.

Die Versuche mit Nr 62 (Vers. 1) und 93 zeigen, dass *anstrengende Muskelarbeit bei normalen Kaninchen eine Blutzuckersenkung hervorrufen kann* — ebenso wie dies früher für den gesunden Menschen gezeigt wurde. Besonders bei Nr. 93, wo ein besonders starker Erschöpfungszustand erreicht wurde, kam eine deutliche Hypoglykämie zu Stande. Bei den zuerst verwendeten Versuchsanordnungen (Jagd mit dem faradischen Pinsel) konnte niemals eine Blutzuckersenkung beobachtet werden. (Bei einer Anzahl der Fälle war jedoch die Beobachtungszeit zu kurz, um eine solche mit Bestimmtheit ausschliessen zu können.) Um so deutlicher tritt jedoch bei diesen Versuchen das andersartige Verhalten der epinephrektomierten Tiere hervor. Bei diesen sinkt der Blutzucker ausnahmslos unter den Ausgangswert und dies oft zu einem Zeitpunkt, wo bei nicht epinephrektomierten die Hyperglykämie noch nicht abgeklungen ist. In zwei Versuchen ist die Senkung schon zu Ende der Arbeit zu beobachten — wie bei den epinephrektomierten Ratten, bei denen der Blutzucker sank. Bei den meisten Fällen geht jedoch ein schwaches Ansteigen voraus. Eine ausgeprägte Hypoglykämie zeigte ein Kaninchen, das in unmittelbarem Anschluss an den Versuch starb (Nr. 22). Nr. 90 zeigte 21 Stunden nach den Versuche eine ausgesprochene Asthenie. Diese gehört zu dem "hypoglykämischen Symptomenkomplex" wie man ihn bei Insulinvergiftung erhält. Von den gewaltsamen Krämpfen, welche bei dieser aufzutreten pflegen, zeigte dieses Tier jedoch nichts. Das späte Auftreten der genannten Symptome lässt mich diese nicht mit Bestimmtheit nur auf die Wirkung der Muskelarbeit zurückführen. Die fortschreitende Abmagerung deutet darauf hin, dass es sich hier um einen Fall handelt,

der die Folgen der Nebennierenoperationen nicht überwunden hätte. Der Arbeitsversuch ist demnach nur als eine Beschleunigung des letalen Ausganges anzusehen. Überhaupt war hier im Anschluss an die Muskelanstrengung kein deutlicher hypoglykämischer Symptomenkomplex aufgetreten. Doch kann man annehmen, dass es sich z. B. bei den Mauerhoferschen Versuchen manchesmal um einen solchen handelt. Man vergleiche M.'s Beschreibung des letzten Versuches mit Ratte 3 (nach 50 Minuten Lauf beobachtet er: »Tier liegt in absolut desolatem Zustand prostrat am Boden, Extremitäten in schlaffer Parese ... Unter klonisch-tonischen Krämpfen, Konvulsionen, wo das Tier sich um seine Achse drehend über den Tisch rollt, ... stirbt das Tier») mit den Symptomen, die wir bei insulinvergifteten Tieren finden.

Die Versuche zeigen, dass ein ganz bestimmter Unterschied zwischen normalen und epinephrektomierten Tieren besteht, dass dieser Unterschied aber eher als quantitativ als qualitativ zu bezeichnen ist. *Die epinephrektomierten Tiere reagieren auf bedeutend kleinere Dosen Muskelarbeit mit Müdigkeit und Blutzuckersenkung als normale (oder einseitig epinephrektomierte Tiere).* Die Frage, welche Beziehungen zwischen diesen beiden Symptomen bestehen, soll hier nicht weiter diskutiert werden, da hierzu auch andere als Blutzuckerbeobachtungen notwendig wären.

Durch die letzten Untersuchungen (Ege u. a.) scheint es sicher festgestellt zu sein, dass die roten Blutkörperchen der Kaninchen praktisch zuckerfrei sind — d. h. dass der gesamte »Blutzucker» im Plasma zu suchen ist. Eine Veränderung im Blutzuckergehalt, wie man ihn durch Bestimmung an Totalblut erhält, wäre somit nur eine scheinbare — hervorgerufen durch eine Verschiebung in dem Verhältnis: Plasma zu Blutkörperchen. Um mich davon zu überzeugen, dass die nach Muskelarbeit erhaltene Blutzuckersenkung nicht dadurch bedingt war, machte ich bei Kaninchen 90 gleichzeitige Bestimmungen des Blutzuckers und der Erythrozytenanzahl.

Die gleiche Pipette und Zählkammer kam bei allen diesen Bestimmungen in Verwendung.

Tabelle XXIV

Zeit	Erytrozyten. Million.	% Zucker	
		Vollblut (gefund.)	Plasma (berechn.)
$^{10}/_{1}$	8.82	0.086	0.165
$^{11}/_{1}$ vor dem Laufen	7.01	0.072	0.116
25' nach » »	8.69	0.063	0.117
2 St. » » »	7.84	0.048	0.084
$^{12}/_{1}$ 21 » » » »	9.42 [1]	0.022	0.045
	8.02 [2]	0.028	0.050

Die Werte gehen aus der oben stehenden Tabelle XXIV hervor. Bei der letzten Probeentnahme (Herzpunktion) wurde eine verhältnismässig grosse Blutmenge entnommen, welche dann defibriniert wurde. An diesen Blute wurde teils die Erythrozytenanzahl teils mit Hilfe des Hämokriten das Blutkörperchenvolumen bestimmt. Nach Zentrifugiering bis zu konstanter Tiefe der Blutkörperchenschicht erhielt ich folgende Werte: 1. Blutkörperchen 85, Serum 115. 2. Blutkörperchen 84, Serum 110. Bei der Bestimmung des spezifiscen Gewichtes nach Hammerschlag erhielt ich für Blutkörperchen den Wert 1.075 und für Serum 1.030. Mit Hilfe dieser Werte wurde der beiläufige Zuckergehalt im Plasma berechnet. (Siehe obenstehende Tabelle XXIV.) Aus den letzteren geht hervor, dass es sich um eine tatsächliche Senkung des Blutzuckergehaltes handelt.

Diese Versuche zeigen — dass insoferne man in der Blutzuckersenkung den Ausdruck dafür zu sehen hat, dass die Glykosekretion der Leber mit Nachfrage nach Zucker von seiten der Gewebe nicht gleichen Schritt halten kann, — ein Missverhältnis zwischen diesen beiden Prozessen leichter eintritt, wenn die Nebennieren entfernt sind. Dies kann natürlich seine Ursache in sowohl über das Normale gesteigerter Nachfrage als auch in herabgesetzter Fähigkeit, Zucker abzusondern haben. Abnorme kleine Kohlehydratvorräte in den Muskeln könnten das erstere, Mangel an Leberglykogen das letztere bedingen. Dass bei Tieren, die sich von den Opera-

[1] Blut aus einer Ohrenvene.
[2] Herzblut.

tionen noch nicht erholt haben, beides vorliegen kann, kann nicht abgestritten werden. Es ist jedoch schon früher hervorgehoben worden, dass man bei Tieren welche die Eingriffe längere Zeit überlebt haben, keine Veranlassung hat, eine herabgesetzte Fähigkeit Glykogen zu bilden, anzunehmen. Und diese abnorm leicht eintretende Blutzuckersenkung trat auch bei solchen Tieren auf, welche die letzte Operation sehr lange überlebten (z. B. Nr. 22 — 8 Monate!) In gleicher Richtung spricht der Ergotaminversuch mit Nr. 62 (vergl. hiermit Vers. 3 bei demselben Tiere). Hier hat man auch keine Veranlassung, eine Herabsetzung des Glykogenvorrates anzunehmen. Weiter dürfte man in der Frage auf Grund der bisher vorliegenden Versuche nicht kommen.

Eine Steigerung des Kohlehydratverbrauches in den Muskeln epinephrektomierter Tiere während der Arbeit kann man a priori nicht verneinen. Kischs Untersuchungen scheinen jedoch nicht auf eine Störung des intermediären Kohlehydratumsatzes bei solchen Tieren hinzudeuten; er fand, dass Körper- und Herzmuskulatur eines nebennierenlosen Kaninchens die Fähigkeit zum Laktazidogenaufbau und zum Laktazidogenabbau nicht merklich eingebüsst hat. Man könnte somit die Ursache zu der nachgewiesenen Störung eher darin suchen, dass die epinephrektomierten Tiere den normalen bezüglich der Zuckermobilisierung von seiten der Leber unterlegen sind. Man hätte mit anderen Worten somit eine Analogie zu deren Unterlegenheit, welche darin besteht, auf gewisse Reize mit einer Hyperglykämie zu reagieren.

Unter solchen Umständen will man auch in dem Wegfalle des adrenalinproduzierenden Markes die Hauptursache für die besprochene Störung sehen. Es wurde schon erwähnt, dass die Versuche mit Nr. 24 und 73 gewissermassen eine Stütze für die entsprechende Auffassung bezüglich des vorzeitigen Eintretens der Müdigkeit sind. Auch in diesen Zusammenhang kann auf sie hingewiesen werden. Hiezu kommt noch der Ergotaminversuch mit Nr. 62, da ja die Ergotaminvergiftung einer auf chemischen Wege zustande gekommene Elimination der Markfunktion entspricht. Dass die epinephrektomierten Tiere bis zu einem gewissen Grade unter sich abweichen (vergl. vor allem die Rattenversuche) kann man als auf in ungleicher Menge vorhandenem extramedullärem chromaffinem Gewebe, dessen Menge unkontrollierbar ist, beruhend betrachten.

2. Die Wirkung des Insulins nach Epinephrektomie

Im Sommer 1923 wurden eine Reihe Versuche zur Klärung dieser Frage angestellt, welche im gleichen Jahre veröffentlicht wurden (C. r. Soc. Biol. T. LXXXIX, p. 807. 1923), Die meisten Versuchstiere waren zu dieser Zeit noch am Leben, es fehlte also noch eine Komplettierung dieser Untersuchungen durch eine post-mortem Kontrolle der Nebennierenoperationen. Im Folgenden rekapitulieren wir diese Versuche und ergänzen sie gleichzeitig mit dem Ergebnissen der komplettierenden Untersuchungen.

Zu den Versuchen wurde "Insulin Leo" ("Versuchspräparat 75") verwandt. Es bestand aus Tabletten mit einem Gewicht von 25 mg und laut Aufschrift einem Insulingehalt von einer Toronto-Einheit per Tablette. Normale Kaninchen reagierten jedoch — wie aus den Versuchsprotokollen ersichtlich — erst nach einer Zufuhr von 6—10 Tabletten am Ende der Versuche mit nervösen Symptomen. Da jedoch die Tiere in vielen Fällen ein relativ hohes Gewicht hatten und auch vor den Versuchen keiner 24-stündigen Hungerperiode unterworfen waren, konnte man natürlich erwarten, dass höhere Gaben als eine Einheit nötig sein würden. Ausserdem ist es möglich, dass das Präparat durch die Aufbewahrung etwas schwächer wurde. Zur Vermeidung der Fehlerquelle, die eine Veränderung der Stärke des Präparates mit sich führen würde, wurden die Versuche so angeordnet, dass die operierten Tiere und die Kontrolltiere gleichzeitig untersucht wurden, wobei beide Gruppen von derselben, ex tempore bereiteten Lösung erhielten. (Das Präparat wurde nach der Vorschrift mit destilliertem Wasser angerührt und subkutan injiziert). Der

Tabelle XXV

Datum	Kaninchen Nr	Gewicht kg	Nebennieren	Nach dem letzten grösseren oper. Eingriffe. Tage:	Insulin mg	Blutzucker % Vor	Nach Insulin 1 St.	1 1/2 St.	2 St.	3 St.	Nervöse Symptome	Antidot
Aug.												
1	25	3.2	Intakt		25	0.13	0.09	0.09	0.08	0.09	0	
	24	2.3	r. Nn. unvollst. exstirp. (bei Obd. Rinde, 1/2 Nn. entsprechend)	40	25	0.09	0.06	0.09	0.08	0.09 [1]	0	[1] nach 2 1/2 St.
4	36	2.3	Intakt		25	0.09	0.06	0.05	0.04	—	0	
	22	3.6	Besitzt noch Rindentransplantate	38	25	0.10	0.045	0.040	—	—	Nach 1 1/2 St. Asthenie, Konvulsionen	Adrenalin + Zucker
7	36	2.3	Intakt		25	0.10	0.08	—	0.08	0.09	0	
	35	1.8	Nn. vollst. entfernt	8	25	0.08	0.045	0.032	—	—	Nach 80′ Konvuls., nach 95′ exitus	Adrenalin
	39	2.4	r. Nn. transplant., l. intakt	13	25	0.11	0.045	—	0.06	0.10	0	
8	36	2.3	Intakt		38	0.12	—	0.065	0.057	—	0	
	37	2.4	Intakt (Laparotomie)	15	38	0.10	0.065	—	0.068	—	0	
	40	2.5	Nn. vollst. entfernt	2	12.5	0.10	—	0.09	0.09	—	0	
9	36	2.3	Intakt		63	—	—	0.07	0.05	—	0	
	37	2.4	» (Laparotomie)	16	63	—	—	0.06	—	—	0	
	40	2.5	Nn. vollst. entfernt	3	38	—	0.045	—	—	—	Nach 60′ Asthenie Konvuls.	Adren. + Zucker
11	36	2.4	Intakt		100	0.10	—	0.05	0.05	—	0	
					+ 50	—	—	0.04	0.02	—	Nach 80′ Asthenie	Adren. + Zucker
	37	2.4	» (Laparotomie)	18	125	0.09	0.042	—	0.047	—	0	
					+ 50	—	—	—	0.030	—	0	
	39	2.3	Beide Nn. transpl. (ohne Erfolg)	3	25	0.09	0.03	—	—	—	Nach 55′ Asthenie, Konvulsionen	Adren. + Zucker
13	37	2.4	Intakt (Laparotomie 2 mal)	1	25	0.106	—	0.07	—	—	0	
14	34	2.9	»		38	0.098	—	0.042	—	0.042	0	
	37	2.4	»	2	63	0.103	—	0.057	—	—	0	
	39	2.3	Beide Nn. entfernt	6	25	0.10	0.02	—	—	—	Nach 60′ Konvulsionen	Adren. + Zucker
	24	2.4	Nn. unvollst. entfernt	54	38	0.078	—	0.042	0.035	0.04	» 2 St. Unruhe, Fresslust, protrusio bulb., mydriasis	Zucker
	27	2.9	Beide Nn. mit Erfolg trpl.	24	38	0.104	—	0.029	0.025	—	Nach 110′ Konvulsionen	Adrenalin
16	34	2.2	Intakt		75	0.088	0.070	—	0.044	0.044	0	
	41	3.5	»		38	0.08	0.062	0.065	—	0.050	0	
	37	2.4	» (Laparotomie)	4	150	0.078	0.06	—	0.03	0.03	0	
17	37	2.4	» »	5	250	—	—	—	—	0.025	Nach 3 St. Konvulsionen	Adren. + Zucker

Blutzucker wurde unmittelbar vor der Injektion bestimmt und dann während der nächsten 2—3 Stunden verfolgt, wenn sich nicht schon vorher Konvulsionen einstellten. Sobald solche auftraten, wurde sterile Traubenzuckerlösung intravenös gegeben, evtl. auch Adrenalin. Auf diese Weise gelang es alle Tiere zu retten, ausser einem (Nr. 35, siehe unten!). Ganz besonders genau wurde jedoch nach den charakteristischen nervösen Symptomen Ausschau gehalten: Unruhe, Fresslust, Protrusion der Bulben, Mydriasis, Asthenie, Konvulsionen. Um zu verhüten, dass diese Symptome der Beobachtung entgingen, durften sich die Tiere während der nächsten 4—5 Stunden nach der Injektion frei im Arbeitszimmer bewegen.

Tabelle XXV gibt diese Versuche wieder. Bei dem ersten Versuch (*am* $^{1}/_{8}$) wurde ein nicht operiertes und ein beiderseits operiertes Tier verwendet; bei letzterem war jedoch die rechte Nebenniere nur unvollständig entfernt worden — bei der Obduktion fand sich noch ein Rindenrest, der etwa $^{1}/_{2}$ Nebenniere entsprach. Beide erhielten dieselbe Insulindosis. Bei dem operierten Tier sank der Blutzucker auf einen niedrigeren Wert. Dieses Tier hatte jedoch ein nicht unwesentlich geringeres Körpergewicht als das Kontrolltier, der Versuch ist deshalb nicht beweisend für das Vorliegen eines verschiedenen Verhaltens.

Bei dem Versuch *am* $^{4}/_{8}$ war das Kontrolltier leichter. An dem operierten Tier waren Rindentransplantationen geglückt. Bei gleicher Insulindosis ergab das letztere einen schnelleren Abfall des Blutzuckerwertes, nach etwa $1^{1}/_{2}$ Stunde traten bei diesem Tier auch stark ausgesprochene hypoglykämische Symptome auf. Bei dem Kontrolltier traten solche nicht auf, trozdem es denselben niedrigen Blutzuckerwert (0.04 %) aufwies.

Bei dem Versuch *vom* $^{7}/_{8}$ bestand ein geringerer Gewichtsunterschied. Das Kontrolltier — dasselbe wie beim vorigen Versuch — zeigte nun bei gleicher Insulindosis eine ganz unbedeutende Senkung. Nr. 39, bei dem die eine Nebenniere intakt war, zeigt eine ziemlich starke, rasch vorübergehende Blutzuckersenkung. Nervöse Symptomen waren jedoch ebenso wenig wie bei dem anderen Tier festzustellen. Bei Nr. 35, dem beide Nebennieren entfernt waren, fällt der Blutzucker auf noch niedrigere Werte, nach 80 Minuten treten heftige hypoglykämische Symptome auf, und es gelang nicht das Tier durch eine Adrenalininjektion zu retten: es starb wenige Minuten nach Verabfolgung derselben.

Die Versuche *vom* $^{8}/_{8}$ haben nur Intresse, wenn man sie mit den Versuchen vergleicht, die an anderen Tagen mit denselben Tieren angestellt wurden. Das eine der Kontrolltiere — *Nr. 37* — war vor 15 Tagen zwecks Entfernung der rechten Nebenniere laparotomiert worden. Bei der Freilegung des Organes entstand eine Blutung, die zum Abbrechen der Operation zwang, ehe die Nebenniere völlig isoliert war. Dieser Eingriff rief jedoch keine gesteigerte Empfindlichkeit hervor. $1^{1}/_{2}$ Stunden nach der Injektion von 38 mg Insulin wird ein niedriger Blutzuckerwert (0.06 %) beobachtet. An den folgenden Tagen wurden die Dosen gesteigert, was zwar starke Blutzuckersenkungen, aber keine hypoglykämischen Symptome hervorruft. Am $^{12}/_{8}$ wurde das Tier von Neuem laparotomiert, wobei die linke Nebenniere freigelegt wurde, ohne jedoch von ihrer Umgebung isoliert zu werden (ihre Nerven- und Gefässverbindungen verblieben also intakt). Bei Untersuchung mit 25, 63 und 150 mg Insulin am 13., 14. und 16. wurden bedeutende Blutzuckersenkungen festgestellt. Hypoglykämische Symptome, die nach 3 Stunden auftraten, konnten jedoch erst am 17. mit einer Dosis von 250 mg hervorgerufen werden.

Am $^{9}/_{8}$: 38 mg rufen Asthenie und Konvulsionen bei Nr. 40 hervor, dessen beide Nebennieren entfernt waren. (Ein Drittel derselben Dosis hatte am Tage vorher keinen Effekt gehabt.) Die beiden Kontrolltiere zeigten nach 63 mg Blutzuckersenkung, aber keine nervösen Symptome.

Am $^{11}/_{8}$ gelang es eine ausgesprochene Asthenie (aber ohne Konvulsionen) bei Nr. 36 hervorzurufen. Dieses Tier war früher schon mehrfach als Kontrolltier verwandt worden. Die erste Gabe — 100 mg — hatte noch nach 2 Stunden keine andere Wirkung als Blutzuckersenkung, weshalb weitere 50 mg injiziert wurden. 80 Minuten später, also $3^{1}/_{3}$ Stunde nach der ersten Injektion, trat das erwähnte Symptom auf.

Das *Kaninchen 39* war schon am $^{7}/_{8}$ zu einem Versuch verwandt worden. Damals war eine Nebenniere noch intakt, diese wurde jedoch später — am 8. — exstirpiert. (In beiden Fällen war die Rinde transplantiert worden, aber — wie sich später zeigte — ohne Erfolg.) Bei dem Versuch am $^{11}/_{8}$ mit derselben Insulindosis wie bei dem früheren Versuch, stellte sich eine rasche Blutzuckersenkung auf 0.03 % ein, sowie schon nach 55 Minuten Asthenie und Konvulsionen. Am 14. wurde der Versuch mit genau demselben Resultat wiederholt. Hier hatte also die Entfernung der anderern Nebenniere bei demselben Tiere eine gesteigerte Empfindlichkeit für Insulin zur Folge, was sich darin zeigte, dass dieselbe Dosis Insulin einen Abfall auf niedrigere Blutzuckerwerte, sowie starke hypoglykämische Symptome hervorrief. Eine event. Veränderung der Stärke des Insulinpräparates hätte natürlich eine Veränderung in der entgegengesetzten Richtung zur Folge gehabt.

Zwei von den *am 14.* vorgenommen Versuchen sind schon erwähnt (Kaninchen 37 und 39). Bei den drei übrigen wurde dieselbe Dosis, 38 mg, verwandt. Das Kontrolltier, Nr. 34, zeigt hier

eine sehr deutliche Senkung. Die beiden doppelseitig epinephrektomierten Tiere 24 und 27, welche beide noch Rindensubstanz besassen (das erstere einen Rest der rechten Nebenniere — vergl. den Versuch vom 1/8 —, das letztere wohlgelungene Transplantate), zeigen jedoch eine noch stärkere Senkung, sowie deutliche hypoglykämische Symptome, also dasselbe Verhalten wie bei den Versuchen vom 4. und 7. Am 16. wurde ein erneuter Versuch mit dem Kontrolltier angestellt. Trotz doppelter Insulindosis ergaben sich keine stärkere Senkung und keine nervösen Symptome. An demselben Tage wurde ein Versuch mit einem weiteren Kontrolltier — Nr. 41 — angestellt. Nach einer Dosis (38 mg), die bei epinephrektomierten Tieren ausnahmslos starke Senkung und hypoglykämische Symptome hervorrief, stellte sich eine leichte Senkung, aber keines der erwähnten Symptome ein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Blutzucker bei gleichen Insulindosen im allgemeinen bei epinephrektomierten Tieren auf niedrigere Werte sinkt, als bei Tieren mit einer oder zwei intakten Nebennieren. *Vor allem treten jedoch die hypoglykämischen Symptome nach der Injektion bei epinephrektomierten Tieren nach bedeutend niedrigeren Insulindosen und scheinbar auch früher auf. Dieses ist unabhängig davon, ob den Tieren durch die Operationen alles Interrenalgewebe genommen wurde, oder ob sie noch bedeutende Mengen besitzen (unvollständige Exstirpation oder gelungenes Transplantat).* Durch Kontrollversuche ist erwiesen, dass der operative Eingriff als solcher (Laparotomie und Manipulationen in der Gegend der Nebennieren) keine Steigerung der Empfindlichkeit gegen Insulin zur Folge hat.

Diesen Versuchen lag der Gedanke zu Grunde, dass der normale Organismus in der Adrenalinproduktion seiner Nebennieren einen relativen Schutz gegen das Insulin besässe, da ja das Adrenalin sich bei Insulinvergiftung als wirksames Gegengift erwiesen hat, und das epinephrektomierte Tier folglich diesen Schutz entbehren müsste. Es liess sich also erwarten, dass man bei den Tieren, die der Nebennieren und besonders des Markes beraubt waren, eine gesteigerte Empfindlichkeit für Insulin antreffen würde. Die Versuche bestätigen diese Vermutung.

Stewart & Rogoff hatten schon früher ähnliche Versuche ausgeführt, kamen aber dabei zu einem anderen Resultat: zwei doppelseitig epinephrektomierte Kaninchen (letzte Operation vor 50 resp, 28 Tagen), reagierten nicht anders auf "Iletin" als ein normales Kaninchen (je ein Versuch mit jedem Tier). Die Erklärung zu den von meinen Versuchen abweichenden Ergebnissen ist wahrscheinlich darin zu suchen, dass die betr. Forscher grosse Insulindosen verwandten. Da keine Versuche mit niedrigeren als den bei normalen Tieren krampferregenden Dosen gemacht wurden, dürften die Versuche keine beweisende Kraft haben. Später wurde eine Untersuchung von Lewis veröffentlicht, deren Resultate mit den meinigen übereinstimmen. Die Versuche wurden mit Ratten angestellt. Das verwandte Insulinpräparat tötete in einer Dosis von 10 mg per 100 g Körpergewicht vier normale Ratten innerhalb 3—7 Stunden, während 2 mg als einzige feststellbare Veränderung eine Blutzuckersenkung hervorrief. 9 Ratten, die vor 12 Tagen ihrer Nebennieren beraubt worden waren, wurden dagegen von 1—2 mg per 100 g getötet und zwar schon innerhalb 1—2 Stunden. Bei vier von diesen Tieren zeigte sich, dass das Leberglykogen 0.11—0.13 % betrug, bei einem fünften 3.9 % und bei einem sechsten 8.8 %.

Später zeigten Cannon, Mc Iver & Bliss an Katzen, sowie Abe an Kaninchen, dass Insulininjektion eine Adrenalinabsonderung auslöste. Die erstgenannten Forscher untersuchten die Schlagfrequenz der Herzen von Tieren, welche vorher von ihren Verbindungen mit Vagus und Sympatikus abgeschnitten worden waren. Eine Steigerung der Schlagfrequenz, die unter solchen Verhältnissen auf einem erhöhten Adrenalingehalt des Blutes beruhen soll, liess sich bei normalen Tieren nach einer wirksamen Insulindosis erzielen; war die eine Nebenniere vorher entfernt und die andere denerviert worden, so blieb diese Frequenzsteigerung aus. Abe beobachtete die Pupillenweite (die Irismuskulatur der Versuchstiere wurde durch Exstirpation des Gangl. cervicale supremum und Atropinisierung überempfindlich gemacht). Sobald durch eine Insulininjektion eine Senkung des Blutzuckers hervorgerufen wurde, trat auch eine

Dilatation der Pupille ein. (Diese entsprach der Dilatation, die man bei demselben Tier durch Dauerinfusion von 0.0006—0.001 mg Adrenalin per Minute und kg Körpergewicht erhielt.) Dagegen konnten Stewart & Rogoff keine gesteigerte Adrenalinabsonderung feststellen. Nach Abe bleibt die Pupillenreaktion aus, wenn man das Rückenmark vorher in der Höhe des ersten Dorsalwirbels durchschneidet, was darauf hindeutet, dass die Impulse zur Steigerung der Adrenalinabsonderung zentralen Ursprunges sind. Hiermit stimmt Rupps Beobachtung überein, dass Hunde gegen Insulin überempfindlich werden, wenn man vorher die Splanchnici "blockiert", und zwar mit Novocain, das beiderseits paravertebral am hinteren Rande der letzten Rippe injiziert wird. Schliesslich sei erwähnt, dass Burn bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Ergotoxin eine verstärkte Wirkung des Insulins fand.

Dass Insulinvergiftung eine Adrenalinabsonderung aus den Nebennieren auslöst, wodurch bis zu einem gewissen Grade die Wirkung des Insulins gehemmt wird, geht somit übereinstimmend aus fast allen Untersuchungen hervor. Wie diese Hemmung zustande kommt, lässt sich noch nicht sagen. Wenn man diesem Problem näher zu kommen sucht, so stösst man auf die unter Diskussion stehende Frage, wie weit der Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin geht. Dass Insulin und Adrenalin diametral entgegengesetzte Wirkung sowohl auf die Glykoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, wie auch auf die Zuckerverbrennung in den Geweben hat, haben viele Verfasser angenommen.

3. Versuche mit Thyroxin

Wie schon früher erwähnt, ist es nicht gelungen, durch Zufuhr von Thyroxin eine Verstärkung der Adrenalinhyperglykämie bei normalen Tieren zu erhalten, was man möglicherweise erwartet hätte, da das Thyreoideahormon auf Grund einer Reihe von Untersuchungen die Wirkung des Adrenalins auf den Zirkulationsapparat zu verstärken scheint. Bei den Versuchen mit Thyroxin an epinephrektomierten Tieren konnte ich indessen Erscheinungen beobachten, die in diesem Zusammenhang von Interesse sind.

Das Thyroxin erhielt ich von der Firma Squibb & Sons, New York. Das Präparat stimmt in seiner Krystallform mit den von Kendall veröffentlichten Mikrophotographien überein. Während der Zeit von ungefähr einer Woche wurden täglich subkutane oder intravenöse Injektionen bei zwei Kaninchen gegeben, welche die gleichen Symptome wie eine Ausfütterung mit Thyreoideatabletten (Gewichtsverlust, Diarrhöe und Haarausfall) gaben. Weitere Kontrollproben — z. B. die Messung des Gasstoffwechsels — hatte ich nicht Gelegenheit, auszuführen. Das Thyroxin wurde unmittelbar vor der Injektion in steriler physiologischer Kochsalzlösung, die mit 0.02 % Na OH versetzt war, gelöst. Auf 2 cm^3 Lösung kam 1 mg Thyroxin; falls grössere Thyroxindosen gegeben wurden, nahm ich konzentriertere Lösung. Bei den hier beschriebenen Versuchen wurden die Injektionen immer intravenös gemacht. Nach Kendall wächst der Gesamtstoffwechsel beim erwachsenen Manne nach einmaliger Gabe von 1 mg. Thyroxin um 2 %. Hildebrandt fand am Tage nach Injektion von 0.1 mg. Thyroxin bei einer Ratte eine 8 %-ige Vermehrung des Sauerstoffverbrauches.

Die Einwirkung von einzelnen, grösseren Thyroxindosen wurde in drei Fällen erprobt: bei einem normalen (Nr. 34), bei einem unvollständig (Nr. 24) und bei einem totalepinephrektomierten (Nr. 27) Kaninchen. In jedem Falle wurden 4 mg Thyroxin intravenös gegeben. Die Resultate dieser Versuche gehen aus Tabelle XXVI hervor. Jedesmal erhielt ich eine unbedeutende Senkung des Blutzuckers, ohne eine wirkliche Hypoglykämie zu erreichen. Die niedrigsten Werte traten bei Nr. 27 auf, aber auch hier untersteigt der Blutzucker die früher erhaltenen Normalwerte nicht (vgl. Tabelle XXVIII).

Tabelle XXVII verzeichnet 4 Versuche mit normalen und fünf mit epinephrektomierten Tieren. Von den letzteren erhielt Nr. 24 18 Stunden vor der Adrenalinzufuhr eine grössere Thyroxindosis (4 mg), bei den übrigen

Tabelle XXVI

Der Blutzucker nach 4 mg Thyroxin intravenös

Kaninchen	vor	nach 4 St.	8 St.	12 St.	18 St.	21 St.	24 St.	32 St.
34 (normal)	0.112	0.10	0.09	0.09	0.085	—	0.083	0.107
24 (epinephrekt., unvollst.)	0.113	0.09	0.101	0.11	0.09	—	0.083	—
27 (d:o, total)	0.086	—	0.062	0.068	—	0.082	0.087	—

Tabelle XXVII

	Normale Tiere				Epinephrektomierte Tiere				
Kaninchen	43	62	34 : 1	34 : 2	22	24	61	27 : 1	27 : 2
Beg. d. Vers. am	12/11	19/3	17/11	24/11	17/11	29/10	19/3	12/11	24/11
Thyroxin intrav. mg	0.2	0.5	0.25	0.25	0.25	4.0	0.5	0.2	0.2
Adrenalin subk. mg	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.2	0.2
Blutzucker vor Adrenalin	0.108	0.082	0.09	0.09	0.096	0.088	0.074	0.11	0.09
1 St. nach »	0.29	0.23	0.30	0.21	0.18	0.176	0.15	0.22	0.12
1 1/2 » » »	—	0.24	0.31	0.28	0.17	0.165	0.15	—	0.10
2 » » »	—	0.19	—	0.30	—	0.131	0.12	—	0.10
3 » » »	0.10	0.11	0.12	0.27	0.10	0.102	0.11	0.11	0.10
5—6 » » »	0.08	0.09	0.09	0.10	0.07	—	0.10	—	0.05
7—9 » » »	0.09	0.08	0.09	0.07	0.07	0.079	0.076	0.055	0.040
11—12 » » »	0.10	0.11	0.09	0.08	0.06	—	0.08	0.08	0.04
17—18 » » »	0.08	—	0.09	—	0.051	—	—	0.10	—
22—24 » » »	0.095	0.09	—	0.08	—	0.048	0.09	0.10	—
27—28 » » »	—	—	0.08	—	0.06	0.045	—	—	—
35 » » »	—	—	—	—	—	0.063	—	—	—
48 » » »	—	—	—	—	—	0.114	—	—	—
Urin, Zucker g	+	0	1.4	0.45	0	0	0	0	0
» Reaktion	alk.	alk.	amph.	sauer	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.

Versuchen wurden geringere Gaben angewendet (0.2—0.5 mg), welche unmittelbar vor der Adrenalininjektion gegeben wurden. Mit 34 und 27 wurden zwei Versuche ausgeführt, der erste bei normalem Ernährungszustand. Der Versuch 2 mit Nr. 34 wurde nach 7-tägigem vollständigem Hunger vorgenommen. Nr. 27 wurde, vor Ansführung von Versuch 2 mit einem Zuschuss von Möhren gefüttert, ausserdem erhielt das Tier Rohrzucker in seinem Trinkwasser aufgelöst, beides in der Absicht, eine Kohlehydratmästung herbeizuführen.

Übereinstimmend mit normalen Tieren zeigten die epinephrektomierten keine stärkere Veränderung ihrer Adrenalinreaktion nach Thyroxindarreichung. (Betreffs der epinephrektomierten Tiere sind Versuche, mit Adrenalininjektion allein in gleicher Dosis, in Tabelle XXI verzeichnet.) Nr. 22 und 27 (Vers. 1) zeigen die gleiche, 24 und 61 eine etwas geringere Blutzuckersteigerung als bei alleiniger Adrenalindarreichung. Im Weiteren finden wir jedoch einen bedeutenden Unterschied zwischen den normalen und dreien der epinephrektomierten Tiere. Während sich Nr. 61 wie die normalen Tiere verhält, reagieren die drei übrigen mit einer spät einsetzenden, anhaltenden Blutzuckersenkung bis zu hypoglykämischen Werten. Besonders ausgeprägt war dies bei Nr. 24 der Fall, wo schon das äussere Gehaben des Tieres auf eine abnorme Reaktion aufmerksam machte. Dasselbe Tier hatte bei früheren Adrenalin-

versuchen eine vorübergehende Hypoglykämie gezeigt (0.05 %, 5 St. nach der Inj.) Diesmal zeigte es nach 9 Stunden einen Blutzuckerwert, ein wenig niedriger als der Ausgangswert. Nach 22 Stunden beobachtete ich, dass es abnorm still und träge in einer Ecke des Käfigs zusammengekauert sass, und dabei sein Futter nicht berührt hatte. Der Blutzucker war jetzt 0.048 %. Der gleiche Zustand zeigte sich nach weiteren 6 Stunden, wo ich einen ebenso niedrigen Blutzuckerwert erhielt (0.045 %). Die Rektaltemperatur war normal (38.7). Nach neuerlichen 7 Stunden war das Tier etwas beweglicher, es hatte ein wenig Nahrung zu sich genommen, und der Blutzucker war bis 0.063 % gestiegen, Während der zwei darauffolgenden Tage gewann das Tier seine Lebhaftigkeit und Fresslust wieder zurück, die Blutzuckerwerte wurden wieder normal. Auch Nr. 22 und 27 zeigten während der Zeit, wo sie die niedrigen Blutzuckerwerte aufwiesen, ein ähnliches Verhalten. Bei Nr. 27 mussten beim zweiten Versuche die Beobachtungen der Blutzuckerveränderungen nach 12 Stunden abgebrochen werden, da sich die Ohrengefässe weder nach Wärmebehandlung noch durch Benzinpinselung erweiterten. Ein normales Tier, Nr. 34, das nach längerem Hunger, zwecks Herabsetzung seines Kohlehydratvorrates, untersucht wurde, zeigte keine derartige Blutzuckersenkung. Bei Nr. 27 trat jedoch nach Kohlehydratmästung eine noch mehr ausgesprochene Hypoglykämie auf. Auch die Adrenalinhyperglykämie erfuhr diesmal eine Veränderung, indem sie bedeutend schwächer ausfiel.

Es scheint mir nicht möglich, mit Sicherheit zu entscheiden, was diese eigenartige Reaktion bei epinephrektomierten Tieren bedingt. Die Möglichkeit, dass es sich hier um eine Wirkung des in der Lösung enthaltenen Alkalis handelt, darf natürlich nicht ausser Acht gelassen werden. Wie schon früher erwähnt, zeigte Vollmer eine veränderte Adrenalinreaktion unter Einwirkung von Alkali. Hier erscheint jedoch die Blutzuckersteigerung wenig oder gar nicht beeinflusst. (Eine Ausnahme ist Versuch 2 mit Nr. 27, wo die ungewöhnlich geringe Steigerung mit der Kost zusammenhängen dürfte. Abderhalden hat kürzlich die Bedeutung der letzteren für die Adrenalin-Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nachgewiesen.) Kontrollversuche mit nur Alkali wurden an epinephrektomierten Tieren nicht ausgeführt, wohl aber an normalen, welche eine deutlich abgeschwächte Adrenalinhyperglykämie nach Thyroxin zeigten. Die Zufuhr der gleichen Dosis Alkali ohne Thyroxin hatte keinerlei Wirkung. Es scheint mir auch wenig wahrscheinlich, dass die unbedeutenden Quantitäten Alkali, um die es sich hier handelt, einen so ausserordentlich lange andauernden Effekt haben sollten. Nach meiner Auffassung ist es aller Wahrscheinlichkeit nach das Thyroxin, welches die Hypoglykämie hervorruft, da es ja auf Grund früherer Untersuchungen eine steigernde Wirkung auf den Stoffwechsel während längerer Zeit auslöst. (Hildebrandt erhielt bei einer Ratte nach Zufuhr einer kleineren Dosis erst am Tage darauf, nach grösserer Dosis erst am vierten Tage die stärkste Wirkung). Dass die Wirkung nicht nach Darreichung von Thyroxin allein hervortritt, kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass das Adrenalin den Kohlehydratvorrat entleert (und wahrscheinlich auch selbst zur Steigerung der Verbrennung beiträgt). Dass die Grösse des Glykogenvorrates zu Beginn des Versuches für dessen Ausgang nicht bestimmend ist, scheint jedoch aus den Versuchen 2 mit Kaninchen 34 und 27 hervorzugehen.

Eine zufriedenstellende Deutung dieser Versuche scheint mir jedoch ohne vervollständigende Untersuchungen (besonders bezüglich des Stoffwechsels) nicht möglich zu sein, doch habe ich bisher nicht Gelegenheit gehabt, solche durchzuführen. Jedenfalls zeigen die zuletzt beschriebenen Versuche nach meiner Meinung einen Unterschied zwischen normalen und epinephrektomierten Tieren. Hier wie bei den früher besprochenen Versuchen mit Muskelarbeit und mit Insulin hat es sich gezeigt, dass Hypoglykämie bei ihrer Nebennieren beraubten Tieren leichter auftritt. Auch bei der letzten Versuchsserie dieser Arbeit kam ein Tier mit ansehnlichem Rindenrest (Nr. 24) zur Unter-

suchung, wobei es sich wiederum zeigte, dass es mit solchen Tieren übereinstimmte, welche makroskopisch wahrnehmbare Rinde vollkommen entbehrten, was eher dafür spricht, dass es hier die andere Komponente der Nebenniere, nämlich das Mark, ist, welcher in dieser Hinsicht die grösse Bedeutung zukommt.

Ergebnisse

1. Autotransplantation von Nebennieren ins grosse Netz wurde als Versuch zur Herabsetzung der Mortalität bei Kaninchen nach doppelseitiger Epinephrektomie in zwei Sitzungen vorgenommen. Von 47 Transplantaten fielen ungefähr 60 % der Nekrose oder Resorption anheim, während rund 40 % als gelungen betrachtet werden konnten. Die histologische Untersuchung dieser geglückten Transplantate ergab Bilder, die mit denen früherer Forscher übereinstimmen: einerseits wahrscheinlich vom transplantierten Organe überlebendes, etwas verändertes Rindengewebe, andererseits neugebildete Rinde. Das Mark wurde gewöhnlich vor der Transplantation entfernt; wo dies nicht geschah, ging es zu grunde.

2. Von 26 Tieren, bei denen keine Transplantation vorgenommen wurde, oder wo diese missglückte, starben 21 (80 %) im Anschluss an die Entfernung der zweiten Nebenniere, welche Verhältniszahl die gleiche ist wie bei früheren Untersuchungen, bei denen keine Transplantation vorgenommen wurde. Von 11 Tieren, bei denen die zuerst entfernte Nebenniere mit Erfolg reimplantiert wurde, überlebten 9 (82 %) die Extirpation der zweiten Nebenniere. Von den beiden gestorbenen Tieren hatte das eine nur eine geringe Menge lebende Rinde, während bei dem anderen das Transplantat sehr bald entfernt wurde. Gelungene Rindentransplantate scheinen somit dem Auftreten deletärer Ausfallssymptome vorzubauen.

3. Auf die Extirpation der zweiten Nebenniere folgten entweder die charakteristischen Ausfallssymptome und Tod innerhalb spätestens 48 Stunden ("akute Nebenniereninsuffizienz") oder eine längere Periode von Anorrhexie und Abmagerung, gefolgt von dem Tode des Tieres (subakuter Verlauf — ein Teil dieser Fälle wurde jedoch durch Infektionen kompliziert); oder es trat als dritter Verlaufstypus nach vorübergehender Abmagerung scheinbar volle Gesundheit ein. Diese letztgenannten Tiere erwiesen sich jedoch als weniger resistent und erlagen in vielen Fällen Eingriffen, welche normale Kaninchen ohne weiteres überstehen, oder starben plötzlich ohne vorhergegangene Krankheitszeichen. Da sie ausserdem bei verschiedenen Funktionsproben in ihrem Verhalten von normalen Tieren abwichen, scheint die Bezeichnung dieses Zustandes als "latente Nebenniereninsuffizienz" berechtigt zu sein. Die Entfernung der Transplantate löste nie das Bild einer akuten Nebenniereninsuffizienz aus.

4. Bei Extirpation der zweiten Nebenniere folgte auf die postoperative Hyperglykämie gewöhnlich eine Blutzuckersenkung, welche bei unter dem Bilde akuter Nebenniereninsuffizienz gestorbenen Tieren fortschreitend, bei solchen, welche den Eingriff überlebten, aber vorübergehend war. Diese letztere, transitorische Senkung, die auch von früheren Forschern beobachtet wurde, trat mehr konstant auf und war bei der zweiten Nebennierenextirpation ausgeprägter als bei der ersten, weshalb sie mit dem vollständigen Nebennierenausfall (bezw. Markausfall) zusammenhängen dürfte.

5. Bei Abwesenheit störender Einflüsse variierte der Blutzucker bei Tieren, welche doppelseitige Epinephrektomie durchgemacht hatten (u. zw. sowohl vor als auch nach Entfernung der Rindentransplantate), innerhalb der gleichen Grenzen als bei normalen oder einseitig epinephrektomierten Tieren. War die Entfernung von einem subakutem Krankheitsverlauf gefolgt, trat jedoch eine Tendenz zu Senkung des Blutzuckers ein; ausgeprägte Hypoglykämie wurde jedoch nur agonal beobachtet.

6. Die Bedeutung der Blutzuckersteigerung nach peroraler Zuckerzufuhr als Funk-

tionsprobe wird im Anschluss an die einschlägige Literatur diskutiert. Von den verschiedenen Prozessen, die den Verlauf der Blutzuckerkurve bestimmen, scheint die Assimilation, vor allem die Glykogenbildung, die wichtigste zu sein. Die alimentäre Blutzuckerreaktion wurde bei einer Anzahl normaler Tiere bestimmt, woraufhin Verf. die Variationen der Reaktion sowohl verschiedener Tiere untereinander als auch die desselben Tieres zu verschiedenen Zeitpunkten feststellte. Bei Untersuchung von Tieren, die Nebennierenoperationen unterworfen waren, ergaben sich folgende Resultate:

a) Während der akuten Nebenniereninsuffizienz ist die Reaktion verlängert (die Assimilationsfähigkeit herabgesetzt). Diese Veränderung tritt auch im unmittelbaren Anschluss an die Entfernung der ersten Nebenniere auf und ist daher wahrscheinlich nicht als ein spezifisches Ausfallssymptom zu betrachten.

b) Totalepinephrektomierte Tiere, solche mit Rindentransplantat und einseitig epinephrektomierte Tiere, welche sich nach den operativen Eingriffen erholt haben, zeigen im allgemeinen eine vollkommen normale alimentäre Blutzuckerreaktion. Eine auf verminderte Assimilationsfähigkeit deutende Verlängerung der Reaktion trat manchesmal gleichzeitig mit einer Herabsetzung des Körpergewichtes auf. Eine Abschwächung der Blutzuckerreaktion hat sich in Ausnahmefällen nach Entfernung der Rindentransplantate gezeigt. Nach Zufuhr von Galaktose und Lävulose verhielt sich der Blutzucker bei normalen und epinephrektomierten Tieren gleich.

7. Der blutzuckersteigernde Effekt des Adrenalins war in einem Falle akuter Nebenniereninsuffizienz gesteigert. Sonst war dieser Effekt sowohl bei vollständig als auch unvollständig epinephrektomierten Tieren (welche nicht unter den unmittelbaren Wirkungen der operativen Eingriffe standen) der gleiche als bei normalen Tieren, was darauf hindeutet, dass die Epinephrektomie keine Umstimmung des glykosekretorischen Apparates gegen sympatische Reize hervorruft.

8. Blutzuckersteigerung kommt auch bei epinephrektomierten Tieren unter dem Einfluss operativer Eingriffe, Schmerzreizung und Affekt zu Stande. Diese ist jedoch bedeutend niedriger als bei normalen Kaninchen. Tieren, denen nur Rindensubstanz belassen wurde, verhalten sich ebenso wie totalepinephrektomierte Tiere, was darauf hindeutet, dass der Unterschied durch den Markausfall bedingt wird.

9. Hypoglykämien treten bei epinephrektomierten Tierten leichter als bei normalen auf, was sich nach folgenden Eingriffen zeigte:

a) Normale Kaninchen, die bis zu vollkommener Erschöpfung gelaufen waren, zeigten eine Blutzuckersenkung. Bei epinephrektomierten Tieren traten, sowohl Müdigkeit als auch Blutzuckersenkung nach viel geringerer Arbeitsleistung ein. Epinephrektomierte Ratten zeigten dieselben Erscheinungen.

b) Blutzuckersenkung und hypoglykämische Symptome konnten bei epinephrektomierten Kaninchen durch viel geringere Insulindosen als bei normalen hervorgerufen werden; daneben traten auch die hypoglykämischen Symptome kürzere Zeit nach der Insulininjektion auf.

c) Die Wirkung der Thyroxininjektion auf den Blutzucker bei epinephrektomierten Tieren war dieselbe als bei normalen. Dagegen entstand bei einer Anzahl nebennierenloser Tiere nach Thyroxin und Adrenalin nach der gewöhnlichen Blutzuckersteigerung eine anhaltende Hypoglykämie, die bei normalen Tieren nach den gleichen Eingriffe nie zu beobachten war.

Diese vom Normalen abweichenden Blutzuckersenkungen waren sowohl bei Tieren mit vollständig entfernten Nebennieren, als auch bei solchen, die Rindengewebe behalten hatten (Transplantat oder Reste einer unvollständig entfernten Nebenniere), aufgetreten, was darauf hindeutet, dass der Ausfall des Markes die Hauptursache zu diesen Störungen ist.

Literaturverzeichnis

Abderhalden & Wertheimer, Arch., f. d. ges. Physiol. 205, S. 559. 1924.
Abe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 103, S. 73. 1924.
Abelous, Arch. de physiol. norm. et path. 25, S. 720. 1893.
Achard & Desbouis, C. r. soc. biol. 74, S. 467. 1913.
Ahlgren, Skand. Arch. f. Physiol. 44, S. 167. Klin. Wochenschr. 3, S. 1158 u. 1222. 1924.
Albanese, Arch. it. de biol. 17, S. 239. 1892.
Albertoni, Ergebn. d. Physiol. 14, S. 431. 1914.
Allen, Studies from the Rockefeller Inst. f. med. res. 48, S. 513. 1924.
— — & Wishart, Journ. biol. chem. 42, S. 415. 1920. Am. journ. med. sci. 161, S. 165. 1921.
Asher & Flack, Zeitschr. f. Biol. 55, S. 83. 1911.
— — & Nakayama, Biochem. Zeitschr. 155, S. 387. 1925.
Athanasiu & Gradinescu — cit. nach Gradinescu.
Aub, Forman & Bright, Am. journ. physiol. 61, S. 326 u. 349. 1922.
Backman, Upsala Läkareförен. Förh. N. F. 20, S. 361. 1915.
Bager, Ibid. 23, S. 48. 1917.
Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.
— —, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile, 2 Aufl.
Banting, Best, Collip, Macleod & Noble, Trans. roy. soc. Canada. Sect. V. Ser. III. 16, S. 39. 1922.
— — & Gairms, Am. journ. physiol. 68, S. 24. 1924.
Barrenscheen, Biochem. Zeitschr. 58, S. 277. 1914.
Bergmark, Skand. Arch. f. Physiol. 32, S. 355. 1915; Upsala Läkareförен. Förhandl. N. F. 21, S. 161. 1916.
Bernstein, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40.
Biedl, Innere Sekretion, 3 Aufl. 1916.
Bierry & Malloizel, C. r. soc. biol. 65, S. 232. 1908.
Billigheimer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 136. 1921.
Binswanger, Arch. f. d. ges. Physiol. 193, S. 296. 1922.
Bissinger, Lesser & Zipf. Klin. Wochenschr. 2, S. 2233. 1923.
Böe, Biochem. Zeitschr. 58, S. 106. 1914.
Boinet, C. r. soc. biol. 47. 1895.
Bornstein & Gremels, Virchows Arch. 254, S. 409. 1925.
— — & Holm, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 37, S. 1. 1923.
Bornstein & Hornemann, Ibid. 37, S. 24. 1923.
Brösamlen & Sterkel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 130, S. 358. 1919.
Brown-Séquard, C. r. de l'acad. d. sc. Paris. 43, S. 422. 1856.
Brugsch & Horsters, Klin. Wochenschr. 4, S. 436. 1925.
Burn, Journ. of physiol. 57, S. 325. 1925.
Busch & van Bergen, Am. journ. physiol. 15, S. 444, 1905/06.
— —, Leonard & Wright, Journ. Am. med. ass. 51, S. 640. 1908.
Bürger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 5, S. 125. 1916/17.
Cannon und Mitarbeiter: Am. journ. physiol. 28, S. 64 (1911); 29, 274 u. 280 (1911/12); 32, S. 49 (1913); 33, S. 356 (1914); 58, S. 308, 338 u. 353 (1921/22); 60, S. 476 (1922); 61, S. 215 (1922); 69, S. 46 (1924).
Catan, Houssay & Mazzocco, C. r. soc. biol. 84, S. 164. 1921.
Cori u. Mitarb. Journ. pharm. & exp. ther. 21, S. 377. 1923; Am. journ. physiol. 71, S. 688. 1925.
Cramer, Brit. journ. of exp. pathol. 5, S. 128. 1924.
Cormick & Macleod, Trans. roy. soc. Canada. Sect. V. Ser. III. 17, S. 63. 1923.
Dale, cit. nach Sharpey-Schafer.
Dale & Burn, cit. nach. Lesser.
Dresel, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 16, S. 365. 1914.
Durrant, Am. journ. physiol. 70, S. 344. 1924.
Eadie & Macleod, Am. journ. physiol. 64, S. 285. 1923.
Ege, Biochem. Zeitschr. 111, S. 189. 1920.
Elias, Ibid. 48, S. 120. 1913.
— — & Kolb, Ibid. 52, S. 331. 1913.
Elliott, Journ. of physiol. 44, S. 374. 1912; 49. S. 38. 1914.
— — & Tuckett, Ibid. 34, S. 332. 1906.
Eppinger, Falta & Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 66, S. 1 (1908); 67, S. 380 (1909).
Evans & Ogawa, Journ. of physiol. 47, S. 446. 1913/14.
Exner, Dublin journ. med. sc. 4, S. 79. 1920.
Forsbach & Severin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 75. 1914.
Foster, Journ. biol. chem. 55, S. 291 u. 303. 1923.
Frank & Isaac, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 7, S. 326. 1910.
Freund & Marchand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, S. 56. 1918; 76, S. 324. 1914.
Frölich & Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77, S. 265. 1914.

Fujii, Tohoku journ. exp. med. 2, S. 9 u. 169. 1921.
Fujimaki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 102, S. 236. 1924.
Garnier & Schulemann, C. r. soc. biol. 76, S. 289. 1914.
Gautrelet & Thomas, Ibid. 67, S. 386. 1909.
Geelmuyden, Ergebn. d. Physiol. 21: I, 22; Klin. Wochenschr, 2, S. 1677. 1923.
Gradinescu, Arch., f. d. ges. Physiol. 152, S. 187, 1913.
Grote, Münch. med. Wochenschr. 63, S. 1614, 1916.
Gruber, Endocrinology 3, S. 145. 1919.
Grünwald, A. f. exp. Path. u. Ph. 64. 1911.
Guggisberg, Zentralbl. f. Gynäkol. 43, S. 561. 1919.
György & Herzberg, Biochem. Zeitschr. 140, S. 401. 1923.
Gyotoku & Momose, Mitt. a. d. med. Fak. d. k. Univ. Tokio. 30, S. 1. 1922.
v. Haberer, Arch. f. klin. Chirurgie 86, S. 399 (1908); 94, S. 606 (1911).
— — & Stoerk, Ibid. 87, S. 893. 1908.
Hagedorn, Undersøgelser vedrørende Blodsukkerregulationen hos Mennesket. Kjøbenhavn 1921.
Hartmann, Waite & Powell, Am. Journ. physiol. 60, S. 255. 1922.
Hepburn & Latchford, Ibid. 62, S. 177. 1922.
Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 88, S. 80. 1920. 96, S. 292. 1923.
Houssay & Lewis, C. r. soc. biol. 87, S. 565. 1922; Am. journ. physiol. 64, S. 512. 1923.
Hultgren & Andersson, Skand. Arch. f. Physiol. 9, S. 73. 1899.
Isaac, Mediz. Klinik 16, S. 1207. 1920.
Janney & Isaacson, Arch. of int. med. 22, S. 160. 1918.
Johansson, Skand. Arch. f. Physiol. 21, S. 1. 1909.
Kahn & Starkenstein, Arch. f. d. ges. Physiol. 139, S. 181. 1911.
Keeton & Ross, Am. journ. physiol. 48, S. 146. 1919.
Kellaway, Journ. of pharm. & exp. ther. 18. S. 399. 1921; Journ. of physiol. 53, S. 211. 1919/20.
Kendall, Am. journ. physiol. 49. S. 136. 1919.
Killian, Proc. soc. exp. biol. and med. 17, S. 91. 1919/20.
Kisch, Klin. Wochenschr. 3, S. 1661. 1924.
Kuriyama, Jorn. biol. chem. 34, S. 287. 1918; Am. journ. physiol. 43, S. 481. 1917.
Kyhlin, Verhandl. d. Nord. Kongr. f. Physiol. u. exp. Med. in Lund, April 1925. (Skand. Arch. f. Physiol.)
Kühling, Lehrb. d. Massanalyse, 2 Aufl. 1904.
Laignel-Lavastine, C. r. soc. biol. 81. 1918.
Langfeldt, Acta med. scand. 53. S. 1. 1920.
Langlois, Sur les fonctions des capsules surrénales. Thèse. Paris 1897.
Laufberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 42, S. 570. 1924; Klin. Wochenschr. 3, S. 264. 1924.
Lesser, Die innere Sekretion des Pankreas. Jena 1924.
Loewi & Gettwert, Arch. f. d. ges. physiol. 158, S. 29. 1914.
— — & Weselko, Ibid. 158, S. 155. 1914.
Levine, Gordon & Derick, J. am. med. ass. 82, Nr. 22, S. 1778. 1922.
Lewis, C. r. soc. biol. 89, S. 1118. 1923.
Mac Danell & Underhill, Journ. biol. chem. 29, S. 245. 1917.
Mackenzie, Proc. soc. exp. biol. New York. 13, S. 130. 1917.
Mann & Magath, Arch. of int. med. 31, S. 797. 1923.
Marine & Baumann, Am. journ. physiol. 57, S. 135. 1921; 59, S. 353. 1922; Journ. of metabol. res. 1, S. 777. 1922.
Marshall & Davis, Journ. of pharm. & exp. ther. 8, S. 525. 1916.
Mauerhofer, Zeitschr. f. Biol. 74, S. 147. 1922.
Mulon, C. r. soc. biol. 75, S. 189. 1913.
Neumann, Münch. med. Wochenschr. 63, S. 488. 1916.
Nishi, Arch. exp. Path. u. Pharm. 61, S. 186. 1909.
von Norden, Die Zuckerkrankheit, 6. Aufl. Berlin 1912.
Ogushi & Tonita, cit. nach Tsubura.
Olmsted & Gay, Arch. of int. med. 29, S. 384. 1922.
Palmer, Journ. biol. chem. 30, S. 79. 1917.
Patterson & Starling, Journ. of physiol. 47, S. 137. 1913.
Pende, Endocrinologia, Ed. 2. Milano 1920.
Pincussen, Mikromethodik. 2 Aufl. 1923.
Poll, Arch. f. mikrosk. Anat. 54, S. 440. 1899.
Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61, S. 149. 1909; Ergebn. d. inneren Medizin u. Kinderheilkunde 23, S. 337. 1923.
Porges, Zeitschr. f. klin. Med. 69, S. 341. 1910.
Ritter & Weiland, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 19, S. 118. 1918.
Rosenow & Jaguttis, Klin. Wochenschr. 1, S. 358. 1922.
Rupp, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 44, S. 476. 1925.
Sakaguchi & Hayashi & Katayama, Mitt. a. d. med. Fak. d. Univ. Tokio. 23, S. 33. 1919.
Salvesen, Acta med. scand. Suppl. VI. 1923.
Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. 37, S. 185. 1919.
Sharpey-Schafer, The Endocrine Organs. 2:d Ed. London 1924.
Scott, Journ. of exp. med. 36, S. 199. 1922.
Schwartz, Arch. f. d. ges. Physiol. 134, S. 259. 1910.
Shiota, Arch. f. d. ges. Physiol. 128, S. 431. 1909.
Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 10, S. 78. 1911.
Staub, Zeitschr. f. klin. Med. 93, S. 89. 1922.

Stenström, Studier över hypofysens betydelse för kolhydratomsättningen. Lund 1915.
Stewart & Rogoff, Journ. of pharm. & exp. ther. 15, S. 238 (1920); 19, S. 87 (1922); Am. journ. physiol. 42, S. 584 (1917); 44, S. 543 (1918); 51, S. 336 (1920); 65, S. 331 u. 342 (1923); Endocrinology 5, S. 283 (1921); Journ. of exp. med. 24 (1916); 26, S. 637 (1917).
Stilling, Beitr. z. pathol. Anat. 37, S. 480. 1905.
Suzuki, cit. nach Sakaguchi.
Tatum, J., pharm. & exp. ther. 17, S. 395. 1921; 18, S. 121. 1921.
——& Atkinson, Journ. biol. chem. 54, S. 331. 1922.
Thannhauser & Pfister, Münch. med. Wochenschr. 60, S. 2155. 1913.
Tokumitsu, Mitt. a. d. pathol. Inst. d. k. Univ. Sendai (Japan) 1, S. 161. 1921.
Traugott, Klin. Wochenschr. 1, S. 893. 1922.
Trendelenburg, P., Ergebn. d. Physiol. Bd 21: II, S. 500. 1923; Adrenalin und adrenalinverwandte Substanzen, Heffters Handb. d. exp. Pharm. Bd 2: 2, S. 1130. 1924.
Trendelenburg, W., Zeitschr. f. Biol. 63, S. 155. 1914.
Tsubura, Biochem. Zeitschr. 143, S. 248. 1923.
Underhill, cit. nach Pollak.
Weiland, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92, S. 223. 1908.
Wheeler & Vincent, Trans. roy. soc. Canada 11, 1917.
Wilenko, Biochem. Zeitschr. 42, S. 44. 1912; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 71, S. 261. 1913.
Vincent, Sw., cit. nach Sharpey-Schafer.
Winther & Smith, Journ. of physiol. 57, S. 100 und liii, 1923.

Tabelle XXVIII

Auszug aus den Journalen der wichtigsten bei den Versuchen verwendenten Kaninchen.

Hier sind die Blutzuckerveränderungen im Anschlusse an die verschiedenen operativen Eingriffe verzeichnet. Die übrigen Blutzuckerwerte basieren auf Proben, die zu einer Zeit genommen wurden, wo die Tiere keinen störenden Einflüssen ausgesetzt waren. Siehe auch die in früheren Tabellen mit »praeformierter Blutzucker» bezeichneten Werte, auf die in einer Anzahl Fälle unten hingewiesen wird. (Die Primärwerte für Tabelle VI stammen auch teilweise von hier nicht aufgenommen Tieren her.)

Zeichenerklärungen:

* bedeutet 12 — 20 stündiges Fasten vor Entnahme der Blutprobe. E = Epinephrektomie. Ext. = Exstirpation. Trp. = Transplantation oder Transplantat. Te, M, Om gibt Transplantation in Testis, Muskulatur, bzw. Ument an.

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
	Kaninchen 10, ♂		
27/6 1922		2.90	
30/6	11h a. m.	2.92	0.084
»	12—1h p. m.	E. dxt.	
»	7h »		0.088
1/7	12h m.	2.90	0.067
4/7		2.84	
7/7		2.80	
28/7		2.80	
30/7		2.87	
3/8		2.95	
4/8	9h 30 a. m.		0.093 *
»	10—11h »	E. sin.	
»	2h 30 p. m.		0.074
»	7h 30 »		0.051
	Exitus.		
	Kaninchen 13, ♂		
6/7 1922		2.36	0.070
8/7	12h m.	2.26	0.096
»	12h 30—1h 30 p. m.	E. sin. + Trp. Te.	
»	7h »		0.101
10/7		2.16	
12/7		2.23	
15/7		2.24	
28/7		2.44	
22/8	12h m.	2.82	0.088 *
»	1—2h p. m.	E. dxt.	
»	6h »		0.072
23/8	6h 30 »	2.75	0.054
24/8		2.70	
25/8		2.59	0.124 *
27/8		2.47	0.105 *
30/8		2.44	0.074 *
1/9		2.42	
6/9		2.41	
9/9	Schnupfen	2.32	
18/9		2.15	0.06 *
25/9		2.07	
	Exitus.		

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
	Kaninchen 16, ♂		
14/7 1922		1.98	
		E. sin. + Trp. Te.	
6/12		2.88	0.105 *
25/1 1923		2.79	0.101 *
2/2	1h 30 p. m.		0.076 *
»	2—3h »	E. dxt.	
»	3h »		0.141
»	4h »		0.091
»	5h 30 »		0.067
»	8h 30 »		0.074
»	11h 45 »		0.065
3/2	11h 30 a. m.		0.060
»	6h 30 p. m.	Asthenie.	(0.038)
»	8h »	Exitus.	
	Kaninchen 17, ♂		
24/11 1922		2.89	0.100 *
1/12	E. sin. + Trp. Te.		
6/12		2.68	
24/1 1923	Tab. X.		
26/1			0.09 *
29/1	12h 30 p. m.	2.97	0.086 *
»	1h 30—2h 30 »	E. dxt.	(unvollst.)
»	3h »		0.121
»	5h »		0.079
»	9h »		0.066
30/1	11h 30 a. m.		0.056
31/1			0.090 *
2/2		2.75	0.086 *
5/2	Tab. X.		
9/2			0.087 *
15/2		2.93	0.083 *
17/2	1h p. m.	2.87	0.080 *
»	1h 20—1h 50 »	Ext. Trp.	(nekrot.)
»	2h 15 »		0.142
»	4h 15 »		0.094
»	6h 45 »		0.087
»	9h 45 »		0.078
»	11h 50 »		0.085

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
18/2 1923	10h a. m.		0.076
»	2 »		0.082
20 u. 23/2	Tab. X.		
11/3		2.68	0.080 *
11/4		2.80	0.082 *
17/5	Tab. XXII.		
22/5	1h 50 p. m.	2.70	0.075 *
»	2—3h »	Unterbind. d. duct. pancr.	
»	3h 20 »		0.128
»	3h 50 »		0.111
»	4h 35 »		0.088
»	6h »		0.075
23/5	9h a. m.		0.083
28/5		2.70	0.080 *
11/6	(Tab. X.)	2.90	0.090
24/7		3.05	0.10
25/7	4h p. m.		0.091
»	4—5h »	Kauterisierung d. Pankreas	
»	5h 15 »		0.125
»	9h 45 »		0.058
26/7	9h a. m.		0.048
»	7h p. m.		0.082
27/7			0.117
28/7			0.093
29/7		2.95	0.118
30/7			0.10
2/8		2.85	0.091
6/11		2.80	0.081
	Schwerer Schnupfen; getötet.		

Kaninchen 19, ♂

1923			0.071—
7/2—9/2	9 Bestimmungen		0.101
15/2	1h p. m.	2.40	0.091 *
»	2—3h 30 »	E. dxt. + Trp. Te.	
»	4h »		0.235
19/2		2.23	0.097 *
7/3	12h 10 »	2.21	0.084 *
»	12h 20—1h 45 »	E. sin. + Trp. Te.	
»	1h 45 »		0.124
»	2h 20 »		0.113
»	2h 45 »		0.089
»	3h 45 »		0.087
»	6h »		0.067
»	9h 10 »		0.062
»	10h 30 »		0.064
8/3	5h 15 a. m.		0.071
»	11h 15 »	2.13	0.078
»	6h p. m.		0.078
9/3	10h 30 a. m.	2.07	0.085
10/3			0.108
16/3		2.07	0.076 *
7/4	10h 30 »	2.15	0.081 *
»	11h 30—12h »	Ext. Te. mit Trp. (resorb.)	

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
7/4 1923	12h a. m.		0.108
»	1h »		0.103
»	3h 30h »		0.092
8/4	12h m.		0.078
9/4		2.05	0.104
3/5	12h »	2.22	0.070 *
»	12h —1h p. m.	Laparotomie	
»	1h 5 »		0.103
»	1h 35 »		0.096
»	2h 30h »		0.097
»	4h »		0.070
»	11h 45 »		0.065
17/5	Tab. XXII.		
25/5	Laparotomie. Exitus.		

Kaninchen 21, ♂

19/2 1923			0.076 *
20/2		2.61	0.090 *
21/2	1h 45 p. m.		0.088 *
»	2h —3h »	E. sin. + Trp. Te.	
»	4h »		0.120
»	5h »		0.108
»	7h »		0.086
2/3			0.091 *
9/3	11h a. m.	2.50	0.078 *
»	11h 30—1h p. m.	E. dxt. + Unterbindung d. duct. pancr.	
»	1h »		0.192
»	1h 45 »		0.162
»	2h 25 »		0.107
»	3h 10 »		0.075
»	3h 50 »		0.061
»	5h 50 »		0.050
»	Asthenie. NaCl-Lösung + Adrenalin. 11h 30 p. m.	(in agone)	0.102

Kaninchen 22, ♀

6/3 1923			0.073 *
4 u. 6/3	Tab. XII.	3.50	
16/3	E. sin. + Trp. Om.		
27/3	Tab. XXI.		
28/3	10h 30 a. m.	3.45	0.080 *
»	11h —12h 20 p. m.	E. dxt. + Trp. M.	
»	12h 20 »		0.102
»	5h »		0.066
29/3	9h a. m.		0.070
	8h p. m.		0.072
2—9/7	Tab. XXI u. XII.		
23/7		3.40	0.093
28/7			0.093
4/8	Tab. XXV.		
10/9	12h m.	3.80	0.080
»	12—1h p. m.	Ext. Trp.	
»	1h »		0.114
»	4h »		0.096
»	5h 25 »		0.076

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
$^{10}/_{9}$ 1923	11h 30 p. m.		0.061
$^{11}/_{9}$	8h 30 a. m.		0.072
$^{15}/_{9}$	Tab. XII.	3.55	0.072
$^{3}/_{11}$		4.40	0.075
$^{17}/_{11}$	Tab. XXVII.	3.80	0.096
$^{13}/_{3}$ 1924	Tab. XXII.	4.80	0.085
	Exitus.		
	Kaninchen 24, ♂		
$^{25}/_{5}$ 1923			0.105
$^{28}/_{5}$		2.02	0.088 *
$^{29}/_{5}$	Tab. XXI.		0.086
$^{1}/_{6}$	Tab. XI.		0.074
$^{2}/_{6}$	11h 30 a. m.	1.85	0.102
»	11h 30—12h 30 p. m.	E. sin. + Trp. Om.	
»	12h 40 »		0.225
$^{15}/_{6}$	Tab. XXII.	2.10	0.113
$^{21}/_{6}$	11h a. m.	2.10	0.102
»	12h 10—1h 20 p. m.	E. dxt.	(unvollst.)
»	1h 20 »		0.15
»	1h 50 »		0.13
»	2h 50 »		0.09
»	3h 50 »		0.12
»	5h 20 »		0.07
»	7h 40 »		0.09
»	9h 10 »		0.10
$^{22}/_{6}$	9h 30 a. m.		0.12
$^{25}/_{6}$	Tab. XXI.	1.90	0.076
$^{2}/_{7}$	Tab. XXII.	2.45	0.079
$^{5}/_{7}$	Tab. XI.		0.071
$^{13}/_{7}$	12h m.		0.116
»	12h —12h 30 p. m.	Incision (ohne Narkose)	
»	12h 30 »		0.146
»	1h 30 »		0.157
$^{21}/_{7}$ —$^{12}/_{9}$	Tab. XXI, XXII, XXV—XXVII.		
$^{28}/_{3}$ 1924		3.40	0.09
	Kollabierte nach intravenöser Thyroxininjektion; starb darauff. Nacht.		
	Kaninchen 26, ♂		
$^{13}/_{6}$ 1923	12h m.	2.60	0.104
»	12h —1h 15 p. m.	E. sin. + Trp. Om.	
	1h 15 »		0.27
	1h 50 »		0.26
	2h 15 »		0.21
»	2h 50 »		0.16
$^{30}/_{6}$	11h 45 a. m.	2.70	0.09
	12h 15—1h 30 p. m.	E. dxt. + Trp. Om.; daneben subkut. Trp. einer Nn. eines anderen Tieres.	
	1h 30 »		0.14
	2h 15 »		0.10
	5h »		0.063
$^{2}/_{7}$			0.090
$^{5}/_{7}$	7h 15 p. m.		0.080
	8h »	Exitus.	
	Phlegmone in der Bauchwand.		

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
	Kaninchen 27, ♂		
$^{8}/_{6}$ 1923	S. 52.	2.20	0.09 *
$^{12}/_{6}$	Tab. XXI.		0.105
$^{14}/_{6}$	5h 45 p. m.		0.133
»	6h —7h »	E. sin. + Trp. Om.	
»	7h »		0.18
»	7h 30 »		0.18
»	8h 15 »		0.16
»	9h 45 »		0.13
$^{15}/_{6}$	11h 30 »		0.095
$^{11}/_{7}$		2.80	
$^{16}/_{7}$	S. 52		0.062
$^{21}/_{7}$	11h 45 a. m.		0.07
»	12h —1h p. m.	E. dxt. + Trp. Om.	
»	1h 5 »		0.11
»	2h »		0.091
»	4h »		0.13
»	5h 30 »		0.063
$^{24}/_{7}$		2.60	0.111
$^{2}/_{8}$		2.60	0.12
$^{14}/_{8}$	Tab. XXV.	2.85	0.104
$^{6}/_{9}$	S. 52.	3.00	0.079 *
$^{10}/_{9}$	Tab. XXI.		0.089
»	1h p. m.		0.080
»	2h 20—3h 20 »	Ext. Trp.	
»	3h 25 »		0.076
»	5h 20 »		0.080
»	7h 20 »		0.077
»	11h 30 »		0.070
$^{11}/_{9}$	8h 30 a. m.		(0.070)
$^{14}/_{9}$	S. 52.	2.90	0.081
$^{22}/_{9}$		3.05	
$^{10}/_{10}$	Tab. XXI.	3.25	0.082
$^{2}/_{11}$	Tab. XXVI.	3.45	0.086
^{3}—$^{24}/_{11}$	Tab. XXI u. XXVII.		
$^{14}/_{1}$ 1924		3.60	
	Exitus post cohabitat.		
	Kaninchen 35, ♂		
$^{21}/_{7}$ 1923		E. sin. + Trp. Om.	
$^{30}/_{7}$	10h a. m.	2.10	0.116
»	11h 30—12h 30 p. m.	E. dxt. + Trp. Om.	
»	12h 30 »		0.14
	1h 35 »		0.21
	3h »		0.125
	4h 30 »		0.099
	6h 30 »		0.10
	10h 30 »		0.094
$^{31}/_{7}$	9h 30 a. m.		0.10
$^{4}/_{8}$	11h 45 »	2.00	0.125
	11h 50—12h 30 p. m.	Ext. Trp.	
	12h 35 »		0.143
	1h 15 »		0.12
	3h 15 »		0.128
	7h 25 »		0.096
$^{5}/_{8}$	10h 30 a. m. »		0.096
$^{7}/_{8}$	Insulin.	Exitus.	

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
	Kaninchen 38, ♂		
24/7 1923	11h a. m.	2.35	0.131
	12h 30—1h 30 p. m.	E. sin. + Trp. Om.	
	1h 30 »		0.162
	2h 30 »		0.129
	4h 30 »		0.116
	6h 30 »		0.116
30/7	12h 25 »		0.102
	12h 40—1h 30 »	E. dxt. + Trp. Om.	
	1h 30 »		0.109
	3h »		0.121
	4h 30 »		0.105
	6h 30 »		0.098
	10h 30 »		0.089
31/7	9h 30 a. m.		0.106
2/8	12h m.	2.15	0.123
	12h —12h 30 p. m.	Ext. Trp.	
	12h 40 »		0.177
	2h 30 »		0.134
	7h 30 »		0.115
	10h 15 »		0.138
3/8	5h a. m.		0.140
	5h p. m.		0.13
4/8			0.091
5/8		1.95	0.096
7/8		1.80	0 095
9/8	Exitus.		
	Kaninchen 39, ♂		
25/7 1923	11h a. m.	2.05	0.07 *
	12h 30—1h 30 p. m.	E. dxt. + Trp. Om.	
	1h 30 »		0 166
	3h 30 »		0.111
	5h 30 »		0.120
	9h 45 »		0.097
7/8	Tab. XXV.	2.40	0.110
8/8	1h 15 p. m.		0.103
	1h 30—2h 40 »	E. sin. + Trp. Om.	
	2h 40 »		0.131
	7h 45 »		0.086
	10h »		0.079
11 u. 14/8	Tab. XXV.		
27/10	Exitus nach 1 g. Diuretin subkutan.		
	Kaninchen 40, ♂		
26/7 1923	12h m.	2.25	0.093 *
	12h —12h 45 p. m.	E. dxt. + Trp. Om.	
	12h 45 »		0.246
	7h »		0.12
6/8	11h 30 a. m.		0,116
	11h 30—12h 30 p. m.	E. sin. + Trp. Om.	
	12h 35 »		0.176
	1h 15 »		0.168
	2h 25 »		0.116
	7h 30 »		0.090

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
7/8	12h 30 p. m.	2.45	0.097
8/8	Tab. XXV.		
2/10	Exitus nach einigen Tagen Schnupfen.		
	Kaninchen 47, ♂		
4/3 1924	11h 30 a. m.	4.20	0.095
	12h —1h p. m.	E. sin. + Trp. Om. (Ohne Narkose)	
	1h »		0.35
	8h »		0.090
	11h »		0.09
15/3	11h 30 a. m.	4.15	0.094
	11h 45—12h 45 p. m.	E. dxt. (Ohne Narkose)	
	1h 15 »		0.25
	4h 45 »		0.125
	Exitus.		
	Kaninchen 61, ♂		
17/1 1924	E. sin. + Trp.	2.1	
24/1		1.95	
31/1	E. dxt. + Trp.	2.10	
4/2		1.85	
15/2		2.05	
28/2		2.40	0.078
1/3		2.30	0.084 *
5/3	Ext. Trp.		0.087
6/3		2.35	0.078
10/3		2.30	0.07
29/3		2.30	0.077
2/4		2.20	
4/10		3.58	0.080 *
31/12		3.28	0.086
9/1 1925	Mors subita.	3.14	
	Kaninchen 66, ♀		
19/1 1924	E. sin. + Trp.		
24/1		1.40	
31/1		1.55	
4/2	E. d. + Trp.	1.60	
15/2		1.50	
29/2		1.90	0.081 *
5/3	Ext. Trp.		0.09
6/3		1.85	0.085
10/3		1.80	0.068
15/4		2.10	0.076
3/10	Mors subita.	2.45	
	Kaninchen 72, ♀		
1/10 1924		3.27	0.096 *
8/10			0.081 *
15/10		3.41	0.076 *
25/10		3.43	0.095 *
5/11	E. d. + Trp.	3.55	0.084 *
7/11		3.42	

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
4/12		3.42	0.089 *
9/12		3.24	0.095 *
14/12	E. sin. + Trp.	3.32	0.061 *
15/12			0.065
17/12		3.13	0.110
20/12		3.23	0.090 *
23/12		3.16	
29/12		3.11	0.083 *
1/1 1925		3.00	0 079 *
3/1	Ext. Trp.	2.96	
4/1		3.00	
5/1			0.083 *
6/1		2.86	
10/1		2.80	
12/1		2.83	0.074 *
14/1		2.73	0.070 *
16/1		2.73	0.082
26/1		2.62	
30/1		2.75	
7/2		3.07	
20/2		2.93	
9/3		2.94	0.080
13/3		3.04	
16/3		3.11	
18/3		3.12	0.111 *
6/4		2.82	
27/4	Exitus.	2.25	
	Kaninchen 82, ♂		
8/10 1924		3.05	
11/10		3.04	0.070 *
15/10		3.06	0.090 *
18/10	E. dx. + Trp.		
19/10		2.88	
7/11	E. sin. + Trp.	3.14	
10/11		2.88	0.098 *
13/11		2.70	
15/11		2.56	0.076 *
21/11		2.30	
22/11			0.068 *
	Exitus.		
	Kaninchen 83, ♂		
8/10 1924		2.66	
11/10		2.63	0.083 *
15/10		2.62	0.096 *

Datum	Zeit.	Gewicht kg.	Blutzucker %
18/10	E. dx. + Trp.		0.10 *
19/10		2.43	
7/11	E. sin.	2.52	
10/11		2.35	0.088 *
13/11		2.15	
15/11		2.02	0.072 *
	Exitus.		
	Kaninchen 84, ♂		
28/11 1924	E. dxt. + Trp.	2.62	
2/12		2.47	
10/12	8h p. m.	2.69	0.081 *
	8h —9h »	E. sin. + Trp.	
11/12	2 »		0.08
	3h 30 »		0.11
	6h »		0.09
	10h »		0.046
	Asthenie.	Exitus.	
	Kaninchen 90, ♀		
28/11 1924	E. dx. + Trp.	2.31	
2/12		2.35	
10/12	E. sin. + Trp.	2.51	0.096 *
16/12		2.29	0.088 *
19/12		2.33	0.078 *
21/12	Ext. Trp.	2.30	
23/12		2.20	0.102 *
29/12		2.11	0.064 *
4/1 1925		1.96	
7/1		1.86	
9/1		1.79	
11/1		1.70	0.072
12/1	Exitus.		0.022
	Kaninchen 92, ♀		
5/12 1924	E. dx. + Trp.	1.93	
8/12		1.86	
16/12	E. sin. + Trp.	1.90	
18/12		1.72	
21/12		1.76	
23/12			0.092 *
29/12		1.53	0.071 *
31/12	Schnupfen.	1.42	
2/1 1925		1.33	
3/1	Operation. Exitus (Abszesse).		0.067